

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Francis PLANTEFEVE

Ingénieur-Chimiste E. S. C. I. L.

Licencié ès Sciences Physiques

SYNTHESES ET HETEROCYCLISATIONS D'HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES

Soutenue le 19 Février 1971, devant la Commission d'Examen.

MM. G. DESCOTES

Président

J. HUET

J. GORE

} Examinateurs

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1971

THÈSE

présentée

A L'UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD DE LYON

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Francis PLANTEFEVE

Ingénieur-Chimiste E. S. C. I. L.
Licencié ès Sciences Physiques

SYNTHESES ET HETEROCYCLISATIONS D'HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES

Soutenue le 19 Février 1971, devant la Commission d'Examen.

MM. G. DESCOTES	Président
J. HUET	} Examineurs
J. GORE	

LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

1971

THESE

UNIVERSITE DE LEIDEN

LE 10 JANVIER 1880

THESE
DE
MAGISTER

SYNTHÈSE ET MÉTHODES

D'ANALYSE CHIMIQUE



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON

Président : M. le Professeur J. BOIDIN

1er Vice-Président : M. R. TOURAINÉ, Maître de Conférences agrégé.

2ème Vice-Président : M. P. PONCET, Maître-Assistant

3ème Vice-Président : M.D. SETTELEN, Etudiant.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

UNITES

DIRECTEURS

U.E.R. médicale Grange-Blanche

U.E.R. médicale Alexis-Carrel

U.E.R. médicale LYON-Nord

U.E.R. médicale LYON-Sud-Ouest

U.E.R. des Sciences pharmaceutiques

U.E.R. des Techniques de Réadaptation

U.E.R. de Biologie humaine

Institut Régional d'Education Physique
et Sportive

U.E.R. de Mathématiques

U.E.R. de Physique

U.E.R. de Chimie et Biochimie

U.E.R. des Sciences de la Nature

U.E.R. de Biodynamique et

Psychopédagogie

U.E.R. de Physique nucléaire

Institut Universitaire de Technologie I

Institut Universitaire de Technologie II

Observatoire

M. le Professeur D. GERMAIN

M. R. TOURAINÉ, Maître de Conférences
agrégé

M. le Professeur A. BERTOYE

M. le Professeur L. TOLOT

M. M. CARRAZ, Maître de Conférences
agrégé.

M. le Professeur P. MOUNIER-KUHN

M. J.C. CZYBA, Maître de Conférences
agrégé.

M. J. SAPIN, Professeur E.P.S.

M. le Doyen J. BRACONNIER

M. le Professeur M. DUFAY

Mle le Professeur D. GAUTHERON

M. le Professeur L. DAVID

M. le Professeur J. CHANEL

M. le Professeur A. SARAZIN

M. le Professeur L. FEUVRAIS

M. J. GALLET

M. le Professeur J.H. BIGAY

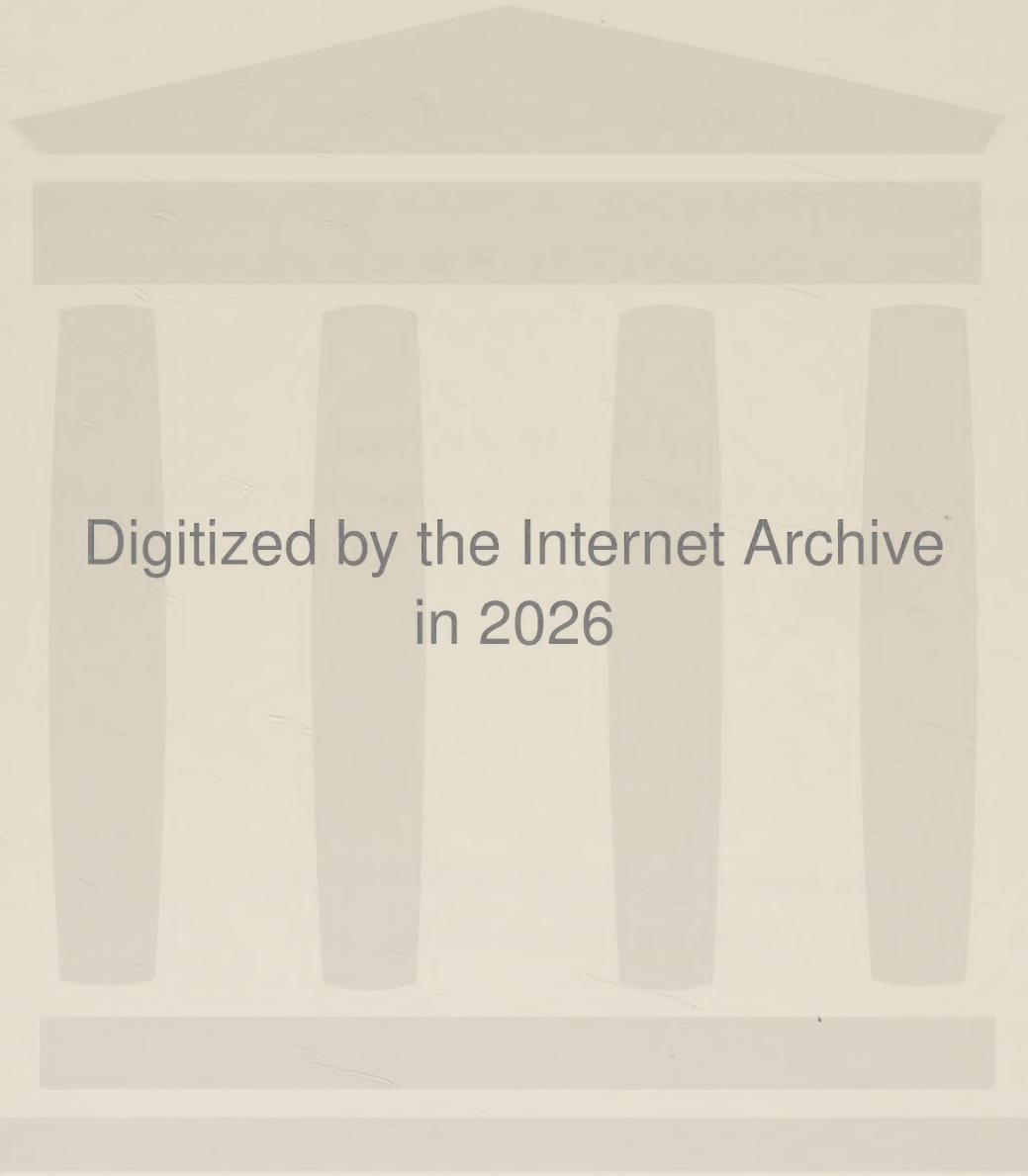
Secrétaire Général : M. N...

A MONSIEUR G. DESCOTES

PROFESSEUR TITULAIRE DE LA CHAIRE DE CHIMIE ORGANIQUE
A LA FACULTE DES SCIENCES DE LYON

CHEF DE LABORATOIRE
A L'ECOLE SUPERIEURE DE CHIMIE INDUSTRIELLE DE LYON

En témoignage de mon profond respect
et de ma vive gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552624_0002

A MES PARENTS

A MA FEMME

A OLIVIER

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS.

Le présent travail a été réalisé de 1967 à 1970 ,
à la Faculté des Sciences de LYON, dans le Laboratoire de
Chimie Organique II.

Avant de l'exposer, nous tenons à exprimer à
Monsieur le Professeur G. DESCOTES notre profonde reconnaissance
pour la bienveillante attention avec laquelle il a toujours dirigé nos
recherches et pour avoir présidé notre Jury.

Nous adressons nos plus vifs remerciements à
Messieurs J. HUET et J. GORE, Maitres de Conférences à la
Faculté des Sciences de LYON pour avoir accepté de juger notre travail.

Que Monsieur R. MOOR, gérant de la Manufacture
de Produits Chimiques PROTEX soit assuré de notre plus vive
reconnaissance pour l'aide matérielle qui a permis de mener à bien
cette étude. Nous remercions aussi Monsieur M. RUPIN, Directeur
des Recherches à CHATEAURENAULT pour l'intérêt constant qu'il
a manifesté à l'égard de nos travaux.

Nous remercions l'ensemble du personnel du
Laboratoire Lyonnais du Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.
pour son utile collaboration, ainsi que Mademoiselle CADOT et
Monsieur GARVEY pour la réalisation des spectres de RMN et de masse.

Nous remercions vivement Madame BRIANT pour
la collaboration compétente qu'elle a apportée à la réalisation de cet
exposé.

Que tous nos camarades trouvent ici le témoignage
d'une amitié sincère.

ABREVIATIONS EMPLOYEES

Solvants :

D.M.S.O. : diméthylsulfoxide

D.M.S.O. D₆ : diméthylsulfoxide hexa deutérié

T.H.F. : tétrahydrofuranne

CDCl₃ : deutériochloroforme.

Infra- rouge (I. R.)

- Vibrations :

ν de valence

δ de déformation

γ de déformation hors du plan.

- Absorptions :

FF très forte

F forte

m moyenne

f faible

Résonance magnétique nucléaire (R. M. N.)

δ : déplacement chimique en parties par million (ppm)
par rapport au tétraméthylsilane (T. M. S.)

J : constante de couplage mesurée en Hertz (Hz)

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

m : multiplet.

DONNEES TECHNIQUES

Constantes physiques :

Les points de fusion ont été mesurés sans correction au bloc Maquenne.

Analyses centésimales :

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. , division de LYON.

Analyses spectrales :

- U.V. : Les spectres ont été réalisés avec un appareil BECKMANN DB.

- I.R. : Les spectres ont été tracés avec un appareil PERKIN-ELMER 237 B , et 337 pour la région $625 - 400 \text{ cm}^{-1}$ de certains échantillons.

Les produits ont été étudiés en dispersion dans le KBr (1/300).

- R.M.N. : Les spectres ont été effectués avec un appareil VARIAN A.60. Les produits ont été étudiés, sauf indication contraire, en solution dans le D.M.S.O. D_6 en utilisant le T.M.S. comme référence interne.

- Masse : Les spectres ont été tracés sur un appareil VARIAN MAT CH_5 à 70 eV.

Résultats donnés : m/e (intensité relative , % du pic de base).

Analyses chromatographiques :

- En couche mince (CCM) : le support utilisé est le gel de silice G selon STAHL (Merck) en couche d'épaisseur 0,1 mm. La révélation est réalisée par pulvérisation d'acide sulfurique concentré et chauffage à 160°C durant 5 minutes.

- En couche mince préparative : le support est le gel de silice avec indicateurs fluorescents (PROLABO) en couche d'épaisseur 1,5 mm.

- Sur colonne : le support est le gel de silice 0,05 - 0,20 mm (Merck) .
Le débit de l'éluant est de 40 ml/heure. Les fractions sont de 10 ml.

INTRODUCTION

De précédents travaux (1a) ont montré que le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne présentait une dualité réactionnelle et se comportait comme un aldéhyde α -halogéné ou une halohydrine cyclique.

L'étude des produits de réaction avec quelques dérivés azotés (aniline, hydrazines, hydroxylamine) , entamée par GERECS (2) (3) , indiquait aussi une analogie du chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne avec un aldopyrannose.

L'utilisation systématique d'amines secondaires par AGUILERA (1b) a permis d'atteindre des dérivés tétrahydropyranniques mono - et di-aminés, des aminocétols linéaires résultant de la transposition d'AMADORI et des produits d'hétérocyclodéshydratation de structure furannique, illustrant parfaitement le caractère pyrannosique de cette chlorhydrine.

Il est connu d'autre part, que l'urée réagit sur les sucres pour donner des uréides qui constituent le sujet d'une mise au point de GOODMAN (4).

Les recherches présentées dans ce travail ont porté sur l'étude de l'action des urées sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne et sur les cyclisations des produits obtenus.

Ces réactions ont été étendues avec les homologues bromés et iodés d'uréides tétrahydropyranniques.

De telles hétérocyclisations avaient été déjà étudiées dans le cas d'urées β -halogénées connues depuis GABRIEL et STELZNER (5) pour fournir des hétérocycles de nature différente selon les conditions du milieu réactionnel et en particulier du pH:

Les résultats de notre étude ont été regroupés en trois parties :

- 1 - Préparation des halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyrannes.
- 2 - Traitements alcalins appliqués à ces uréides.
- 3 - Cyclisations en milieu neutre et hydrolyse acide des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes obtenus au chapitre précédent.

CHAPITRE PREMIER

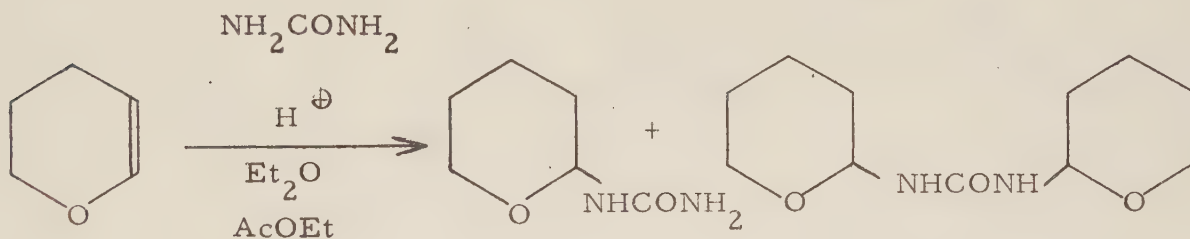
I - SYNTHESE ET STRUCTURE DES HALOGENO-3

UREIDO - 2 TETRAHYDROPYRANNES

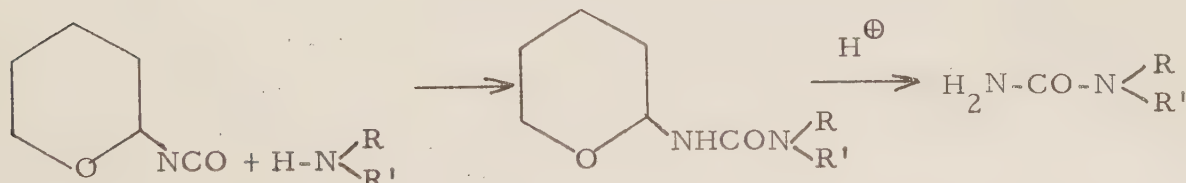
1-1- SYNTHESE des TETRAHYDROPYRANNYL-UREES

Le dihydropyranne est connu depuis les travaux de PAUL (6a) , pour additionner facilement les alcools en présence de traces d'acide et protéger ainsi l'hydroxyle dans divers milieux.

De façon analogue, l'urée s'additionne sur le dihydropyranne pour donner la tétrahydropyrannyl-urée et la N, N'-di (tétrahydropyrannyl-2)-urée (7).



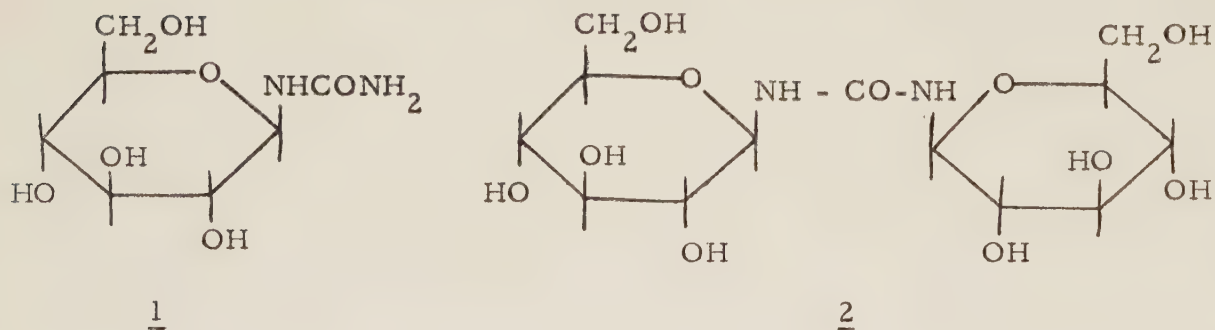
Le groupement tétrahydropyrannyle intervient encore dans une synthèse récente d'urées N, N-disubstituées (8).



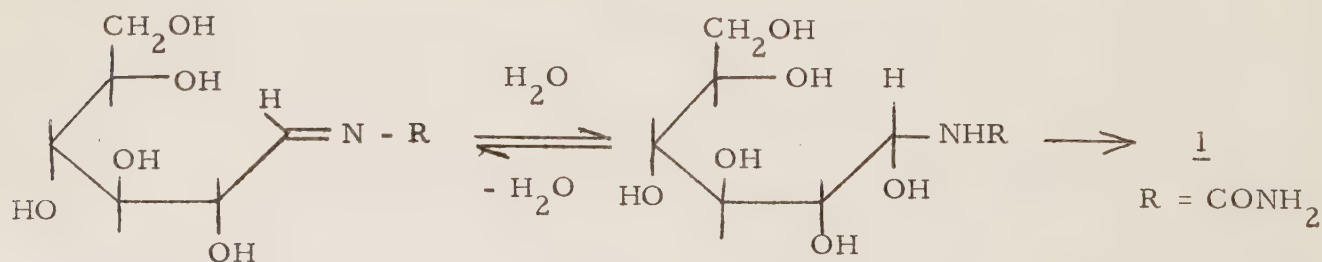
D'autres tétrahydropyrannyl-urées apparentées aux sucres sont connues depuis déjà longtemps .

C'est en effet en 1903 que SCHOORL a entamé l'étude de l'action de l'urée sur les sucres (9) et GOODMAN a publié en 1958 , une mise au point sur les "uréides" obtenus (4).

Ces composés ont été identifiés depuis ; il s'agit , dans le cas du D-glucose , de la β -D-glucopyrannosyl-urée 1 , de son composé moléculaire d'addition avec l'urée et de la di- β -D-glucopyrannosyl-urée symétrique 2 (10).



L'urée réagit sur le glucose en solution aqueuse pour donner 1 ou 2 selon le rapport molaire des réactifs (11) en présence de quantités catalytiques d'acide fort , en passant par une forme linéaire.



Cette base de SCHIFF est en équilibre avec le gem-amino-alcool rencontré lors de la formation , de la mutarotation , de l'hydrolyse et des réarrangements de glycosylamines (12)(13).

Les uréides obtenus ont une structure β (10). GOODMAN (4) mentionnait l'absence de mutarotation de la β -D-glucopyrannosyl-urée 1 . Cependant, des auteurs ont décelé les deux formes anomères par chromatographie en couches minces (14).

Un mélange d' α - et β -D- ribopyrannosyl-urées a été obtenu par la méthode classique (15) , ainsi que par réduction photochimique de l'uridine (16) ; les deux anomères , ainsi que les α - et β -D- xylopyrannosyl-urées , ont été séparés par chromatographie sur colonne (15).

Le meilleur moyen d'atteindre un isomère α - pur semble être l'addition d'ammoniac sur un α - glucopyrannosyl-isocyanate (17).

L'obtention d'uréides β -halogénés dérivés du tétrahydropyranne a été réalisée selon la nature de l'halogène:

- 1-1-1- : à partir du chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne.
- 1-1-2- : à partir du dibromo-2,3 tétrahydropyranne.
- 1-1-3- : à partir de l'iodo-3 isocyanato-2 tétrahydropyranne.

1-1-1- Synthèse des chloro-3 uréido-2 , (N'- méthyl-uréido)-2
et (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranes.

Le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 3 réagit avec l'urée de façon analogue à celle des sucres dans les mêmes conditions expérimentales. Toutefois, aucun composé moléculaire d'addition des uréides β -chlorés 4 , 5 ou 6 avec l'urée n'a été mis en évidence.

La chlorhydrine 3 est préparée selon la méthode mise au point par SOULA et DESCOTES (18) en additionnant l'acide hypochloreux sur le dihydropyranne. AGUILERA (1a) a montré que ce composé cristallisait sous forme trans et s'anomérisait rapidement en solution aqueuse acide.

Diverses préparations du chloro-3 uréido-2 tétrahydropyranne 4 à partir de l'urée et de la chlorhydrine 3 ont été essayées avant d'opter pour celle des uréides des sucres (4) . Ces essais sont résumés dans le tableau I.

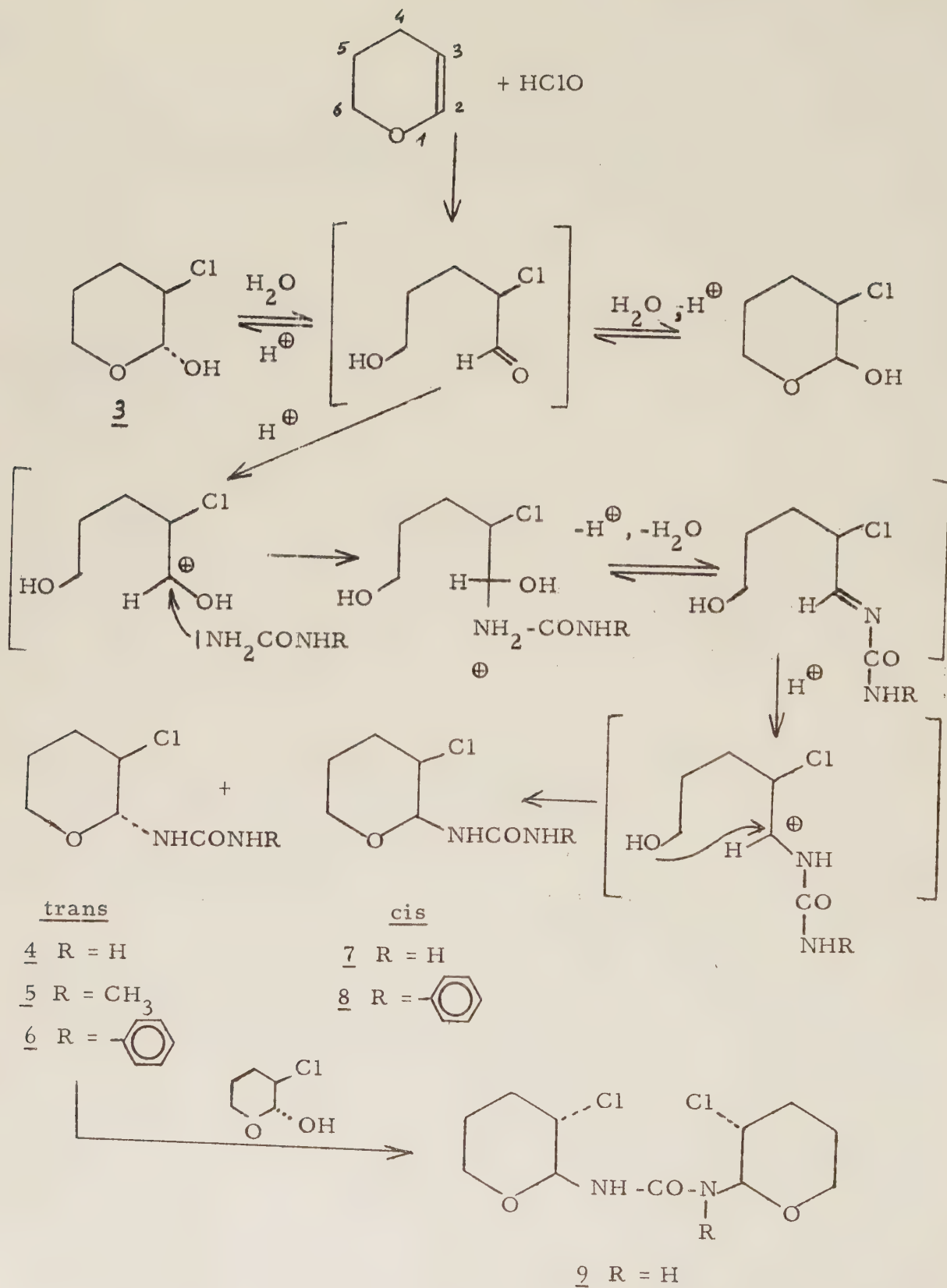
Tableau I

Action de l'urée sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne.
Conditions expérimentales.

Milieu	T °C	Durée	% Rdt en <u>4</u>	Référence du mode opérateur
Sans solvant	95 - 100	1/2 h.	25	(19)
Solvant étheré non polaire (diglyme)	80	5 h.	8	(20)
Solvant polaire (H ₂ O)	100	1 à 6 h.	5	(21)
H ₂ O et catalyse acide (solution d'H ₂ SO ₄ ~ 0,25 N)	50	3 à 5 jours	66	(4)

En adoptant les schémas réactionnels donnés pour les sucres, les urées réagiraient sur la forme aldéhydique de 3 pour donner intermédiairement le gem-uréido-alcool, lequel se déshydrate en base de SCHIFF et se cyclise pour restituer le cycle pyrannique. Des intermédiaires analogues sont décrits par MESTER (22) à propos des réactions de divers composés azotés (amines, hydrazines, arylhydrazines , semicarbazide) sur les glucides.

La structure réactive de ces derniers est toujours la forme aldéhydique du pyranose.



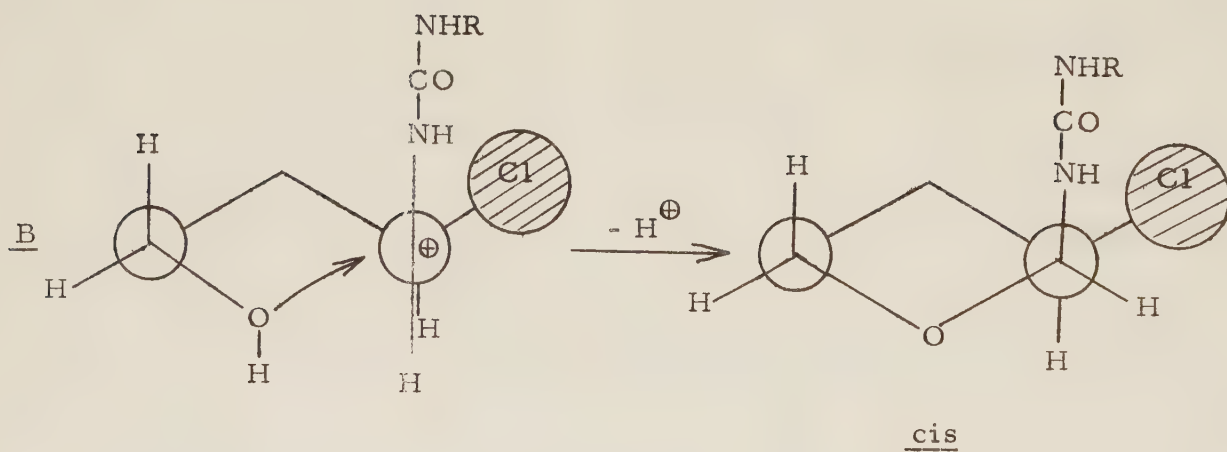
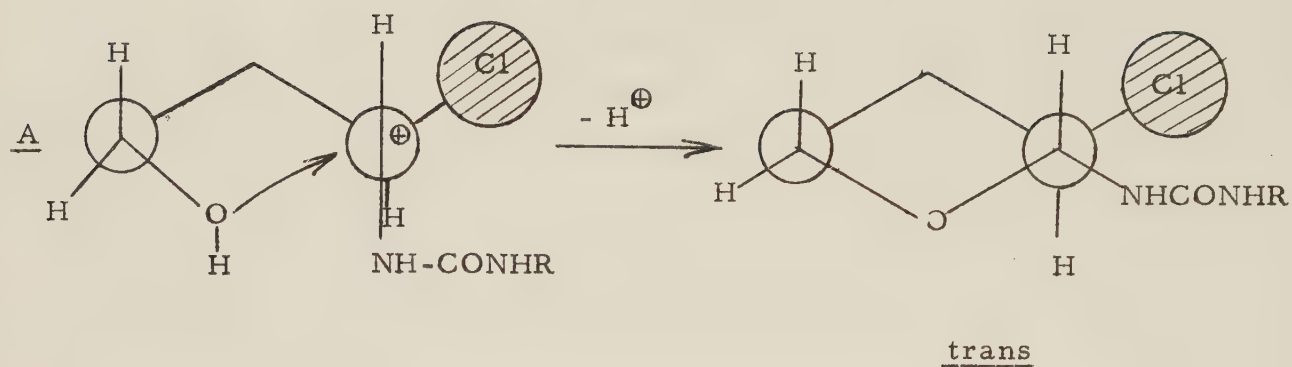
Le mélange des chloro-3 uréido-2

tétrahydropyrannes obtenu , comporte les isomères trans (4 , 5 , 6) majoritaires par rapport aux isomères cis (7 et 8) . L'anomérisation des deux types de composés semble aisée pour les uréides N'-phénylés puisqu'un simple chauffage dans l'alcool permet d'atteindre l'équilibre $6 \rightleftharpoons 8$. Par contre, l'équilibre entre les uréides N'- non substitués $4 \rightleftharpoons 7$ n'est obtenu que par chauffage en présence d'acide para-toluène sulfonique.

Des composés de structure voisine , tels que le chloro-3 benzamido-2 tétrahydropyranne trans , ne s'isomérisent pas en milieu méthanolique (23).

La prédominance de l'isomère trans lors de l'addition de l'urée sur la chlorhydrine 3 ne peut s'expliquer par une stabilisation préférentielle de cet isomère. En effet, l'équilibration de ces composés conduit à des mélanges comportant de 45 à 50 % d'isomère cis (voir partie expérimentale).

En admettant l'intermédiaire de carbocation correspondant à l'acide conjugué de la base de SCHIFF, l'attaque nucléophile du groupe hydroxyle semble favorisée selon le schéma A qui limite les interactions entre l'atome d'halogène et le groupe uréido.



L'obtention des seuls isomères trans à partir des mélanges réactionnels est peut-être liée à une différence de cinétique de formation entre les dérivés trans et les dérivés cis. Ces derniers, présents en pourcentages plus faibles, restent alors inséparables par cristallisation.

Les structures de chaque isomère ont été établies grâce aux données spectrales I.R. et R.M.N. , qui seront détaillées dans un prochain paragraphe.

1-1-2- Synthèse des bromo-3 uréido-2 et (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyrannes.

PITHA, JONAS, KOVAR et BLAHA ont obtenu par action de l'urée sur les dibromo-tétraline et dibromo-styrène , les amino-2 Δ 2 oxazolines correspondantes (24). Lorsque le dibromo-2,3 tétrahydropyranne 10 , préparé selon PAUL (6b) a été mis en réaction avec l'urée selon le même mode opératoire, aucun produit défini n'a pu être extrait des goudrons obtenus. L'amino-2 tétrahydropyranno $[2,3 -d] \Delta$ 2 oxazoline 16 attendue ne peut donc être synthétisée par cette méthode.

Cependant, si le dibromo -2,3 tétrahydropyranne 10 , en solution dans l'éther anhydre, est coulé sur une suspension d'urée finement divisée dans ce même solvant, les produits formés sont les bromo-3 tétrahydropyrannyl-urées 12 , 13 , 14 et la N, N'-di (bromo-3 tétrahydropyrannyl-2) -urée 15 .

Le dibromo-2,3 tétrahydropyranne 10 se débromhydrate très facilement pour donner le bromo-3 dihydro-4,5 α -pyranne 11 (6b). L'acide bromhydrique libéré catalyse alors l'addition de l'urée sur la double liaison éthylénique exactement comme sur le dihydropyranne (7).

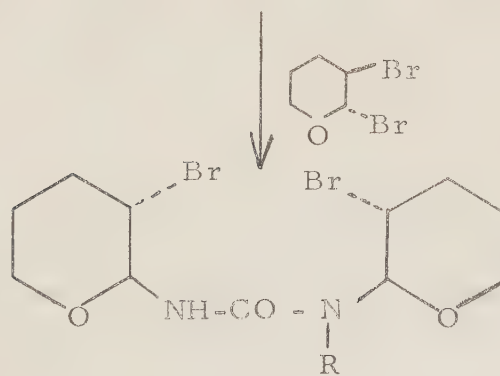
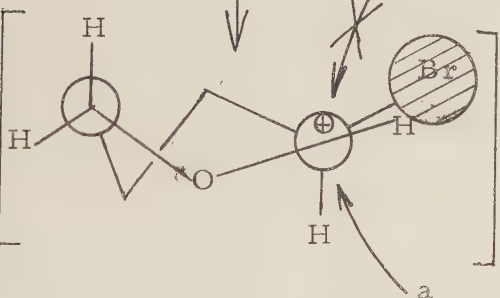
Le fait d'opérer en milieu anhydre élimine la possibilité d'une hydrolyse intermédiaire en bromo-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne qui réagirait alors comme la chlorhydrine 3 .

L'attaque nucléophile de l'urée sur le carbocation intermédiaire peut se faire au-dessous ou au-dessus du plan moyen du cycle. La gêne stérique (attaque b) créée par l'atome de brome expliquerait la formation préférentielle de dérivés trans (attaque a) , alors qu'une substitution nucléophile directe sur le dérivé dibromé 10 ne conduirait qu'aux isomères de configuration cis .

Comme dans le cas des uréides β -chlorés, une stabilisation particulière de l'isomère trans ne peut justifier la prédominance de celui-ci. En effet, le bromo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 13 s'anomérise par chauffage dans l'alcool au reflux pour donner un mélange approximativement 50 - 50 en isomères trans et cis .

Quant au bromo-3 uréido-2 tétrahydropyranne 12 , le chauffage dans l'alcool en présence d'acide para-toluène sulfonique produit plus de décomposition que d'anomérisation en dérivé cis .

Les techniques spectroscopiques (I. R. et R. M. N.) qui seront décrites ultérieurement, ont permis l'attribution des configurations cis et trans pour chaque uréide.



15 R = H

1-1-3- Synthèse des iodo-3 uréido-2 , (N'-phényl-uréido)-2 et (N', N'-diméthyl-uréido)-2 tétrahydropyrannes.

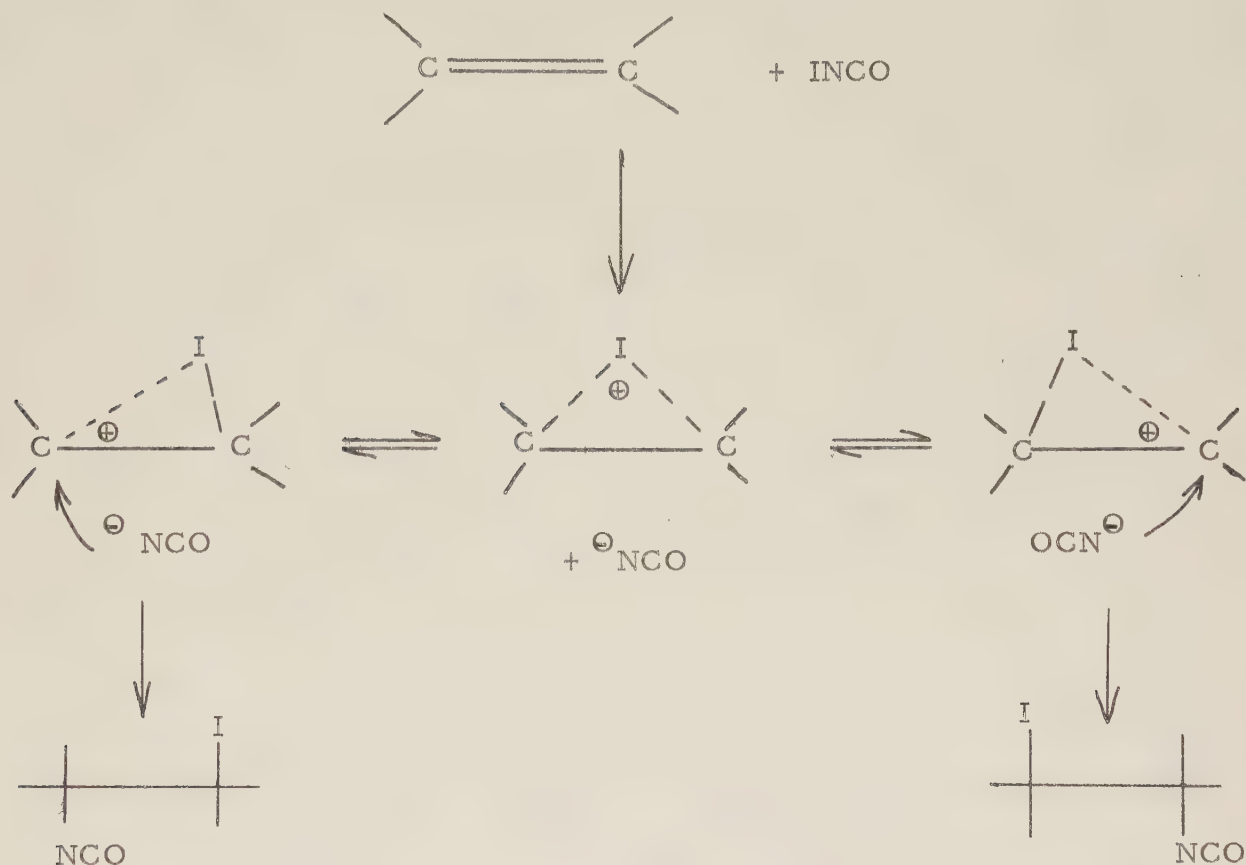
GOODMAN (4) rapporte la synthèse de gluco-pyrannosyl-urées d'après les travaux de FISCHER (25) par action du cyanate d'argent sur les chloro-1 et bromo-1 désoxy-1 glucoses, puis addition d'amines ou d'ammoniac sur l'isocyanate formé.

Cette méthode a été utilisée de nouveau par HUSEMAN et SCHMIDT (26) qui ont isolé l'isocyanate . BADAWI, JONES et STACEY (17) ont synthétisé l' α -D- manno-pyrannosyl-urée par addition d'ammoniac sur l'isocyanate correspondant. Par ce même procédé, DORN et SCHUETT (24) ont préparé des glucopyrannosyl-urées N'-substituées en utilisant l'éthylène-imine et des di(halogéno-2 éthyl)-amines.

MEEK et coll. (28) ont aussi préparé le bromo-3 isocyanato-2 tétrahydropyranne et les urées 12 et 15 qui en dérivent. L'addition d'isocyanate d'iode sur le cyclohexène, étudiée d'abord par BIRCKENBACH et LINHARD (29) et reprise plus récemment par WITTEKIND, ROSENAU et POOS (30) , fournit un isocyanate β -iodé qui permet d'atteindre les urées correspondantes.

L'isocyanate d'iode, préparé in situ par action du cyanate d'argent sur l'iode en présence de l'éthylénique (31) , donne une addition électrophile. Le passage par la formation d'un ion iodonium tricentrique (32) se poursuit par l'ouverture trans diaxiale de ce cycle sous l'action de l'ion cyanate.

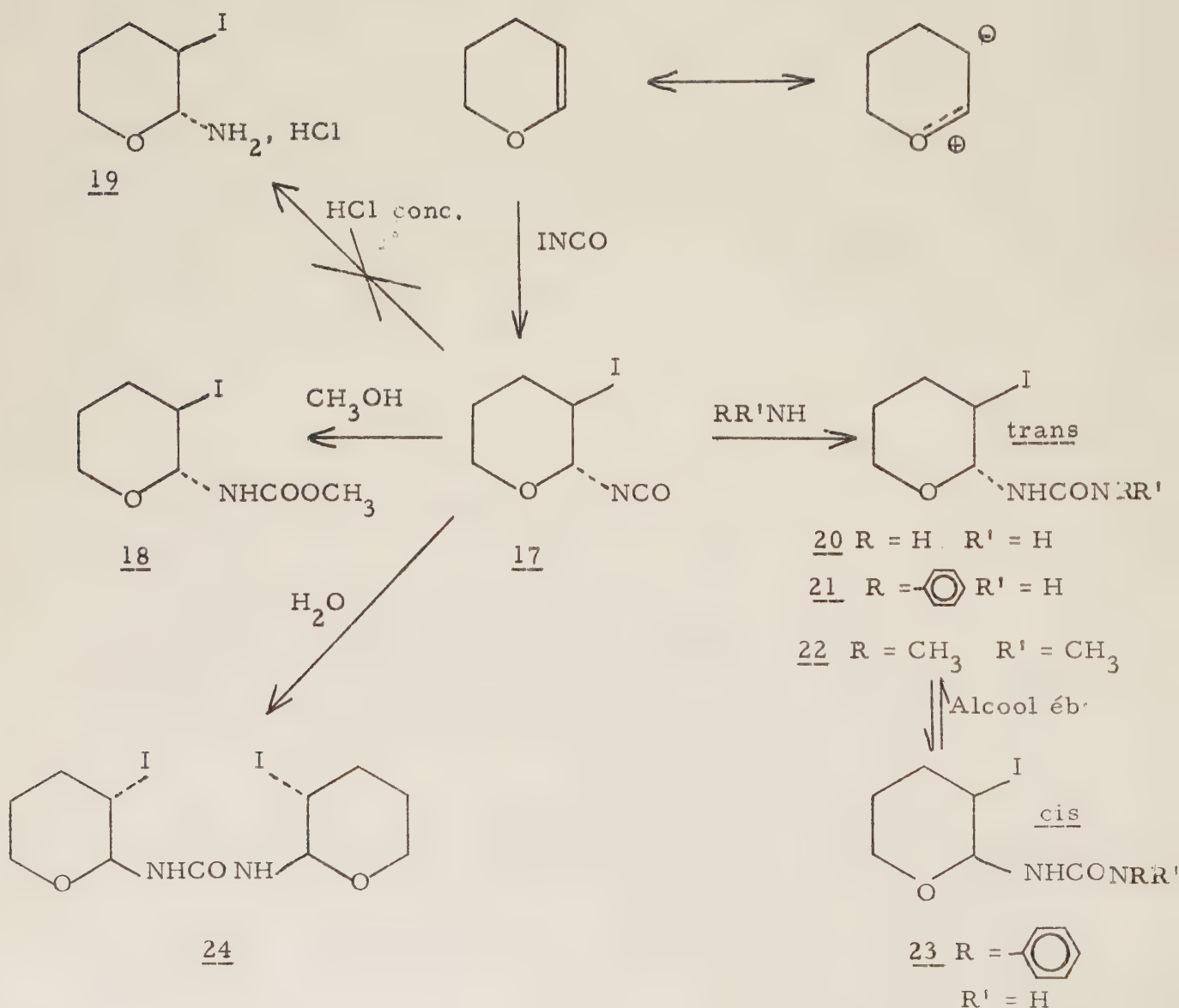
Selon la nature des substituants, la charge positive de l'ion iodonium tend à se localiser préférentiellement au voisinage de C_1 ou de C_2 (33).



Le dihydropyranne présente une double liaison polarisée en raison de l'effet mésomère de l'oxygène qui stabilise la charge à proximité du carbone 2. (34).

La formation de l'iodo-3 isocyanato-2 tétrahydropyranne trans 17 est donc facilement prévisible.

En fait, l'addition de INCO sur le dihydro-pyranne a été réalisée par HASSNER , LORBER et HEATHCOCK (35); cependant, l'isocyanate formé n'a pas été isolé et l'addition du méthanol sur celui-ci ne conduit pas à l'icdo-3 (N-méthoxy carbonyl-amino)-2 tétrahydropyranne 18 .



En reprenant l'addition du méthanol sur l'isocyanate selon un mode opératoire légèrement modifié (31) , évitant l'emploi du catalyseur alcalin (LiOCH_3) (35) , les dérivés trans 17 et 18 sont obtenus en très bons rendements.

L'action de l'acide chlorhydrique concentré, selon la méthode de BIRCKENBACH et LINHARD (29) , a provoqué une polymérisation immédiate et n'a pas fourni le chlorhydrate de l'amino-2 iodo-3 tétrahydropyranne 19 .

Comme pour l'homologue bromé 15 (28) , l'hydrolyse de l'isocyanate β -iodé 17 a fourni la N, N'-di (iodo-3 tétrahydropyrannyl-2)-urée 24 . La structure trans - trans symétrique de ce produit , comme dans le cas des sucres, a été prouvée par R.M.N.

L'addition d'ammoniac et d'aniline selon (29) à la solution étherée de l'isocyanate 17 a fourni respectivement l'iodo-3 uréido-2 tétrahydropyranne trans 20 et l'iodo-3 (N'- phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 21 . Par ébullition dans l'alcool, ce dernier s'équilibre avec son isomère cis 23 qui a été séparé du mélange par chromatographie sur gel de silice.

L'isomère cis correspondant à l'uréide non substitué 20 n'a pu être décelé car le chauffage de ce composé dans l'alcool en présence d'acide para-toluène sulfonique conduit à une décomposition accompagnée de libération d'iode au bout de quelques minutes.

1-2- STRUCTURE des TETRAHYDROPYRANNYL-UREES

La structure des produits dont les synthèses sont précédemment décrites, a été essentiellement déterminée grâce aux méthodes spectrales et en tout premier lieu, en utilisant la R. M. N.

1-2-1- Résonance magnétique nucléaire

Cette méthode spectrale a été relativement peu employée dans le domaine des uréides.

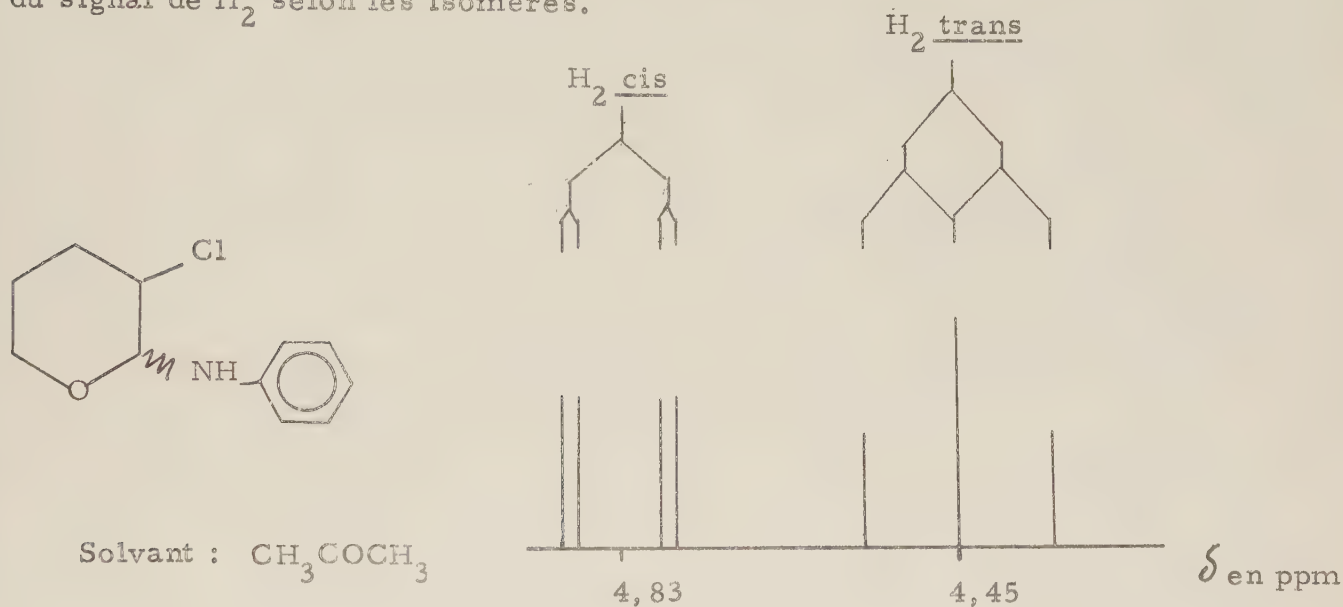
En effet, seuls MILLER et CERUTTI (16) ont tracé les spectres de mélanges d' α - et β -D- ribopyrannosyl-urées dans l'eau lourde. L'interprétation donnée des pics caractéristiques dûs aux protons anomères, résulte de la décomposition d'un système de quatre raies en un singulet et un triplet, au lieu des deux doublets attendus (les protons NH, décelables dans l'eau ordinaire (36), disparaissent par échange avec le solvant, ce qui simplifie le signal de chaque anomère).

Le système de quatre raies se présente comme indiqué ci-dessous :



Il semble difficile d'attribuer aux protons anomères deux couples de pics à partir de ces seules données.

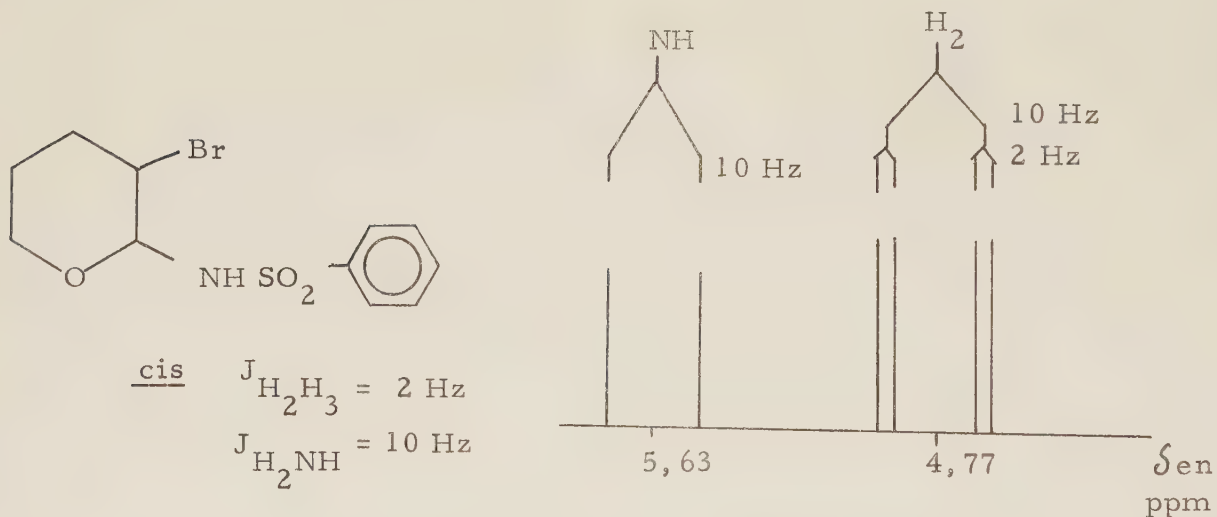
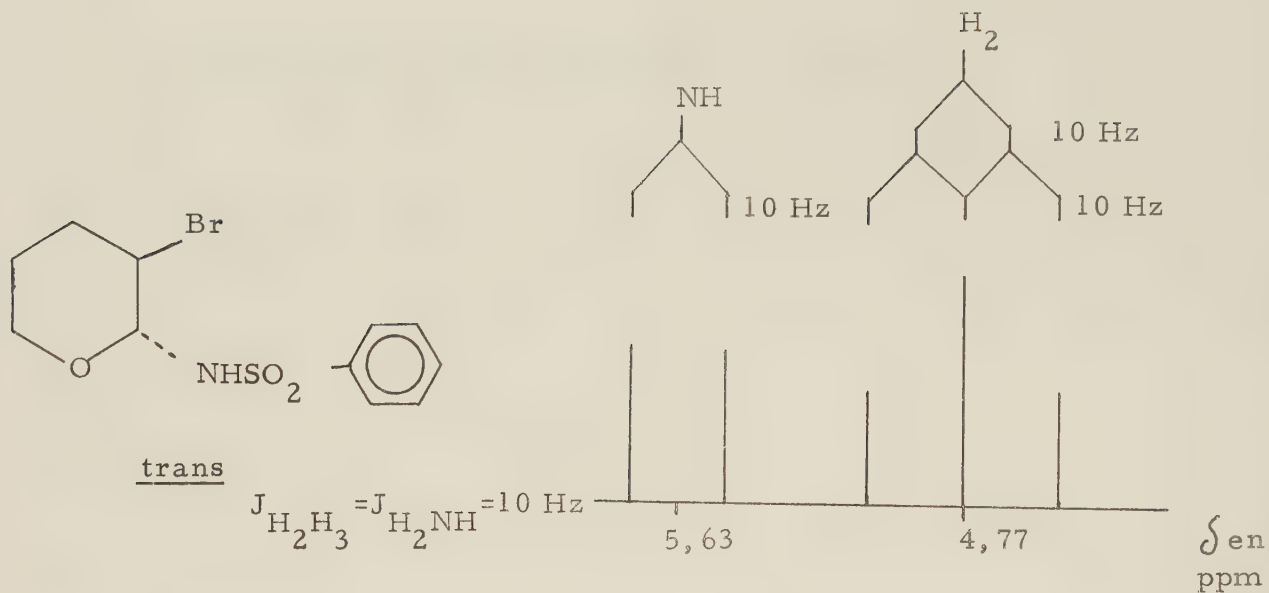
AGUILERA (1b) signalait déjà à propos du chloro-3 anilino-2 tétrahydropyranne, des variations importantes du signal de H_2 selon les isomères.



Pour l'isomère trans : $J_{H_2H_3} = J_{H_2NH} = 8 \text{ Hz}$

Pour l'isomère cis : $J_{H_2H_3} = 2 \text{ Hz}$ et $J_{H_2NH} = 4 \text{ Hz}$.

Les spectres dans le deutériochloroforme des bromo-3 benzène sulfonamido-2 tétrahydropyrannes cis et trans (37 a) montrent aussi une différence très nette des signaux de H_2 pour chacun des isomères.

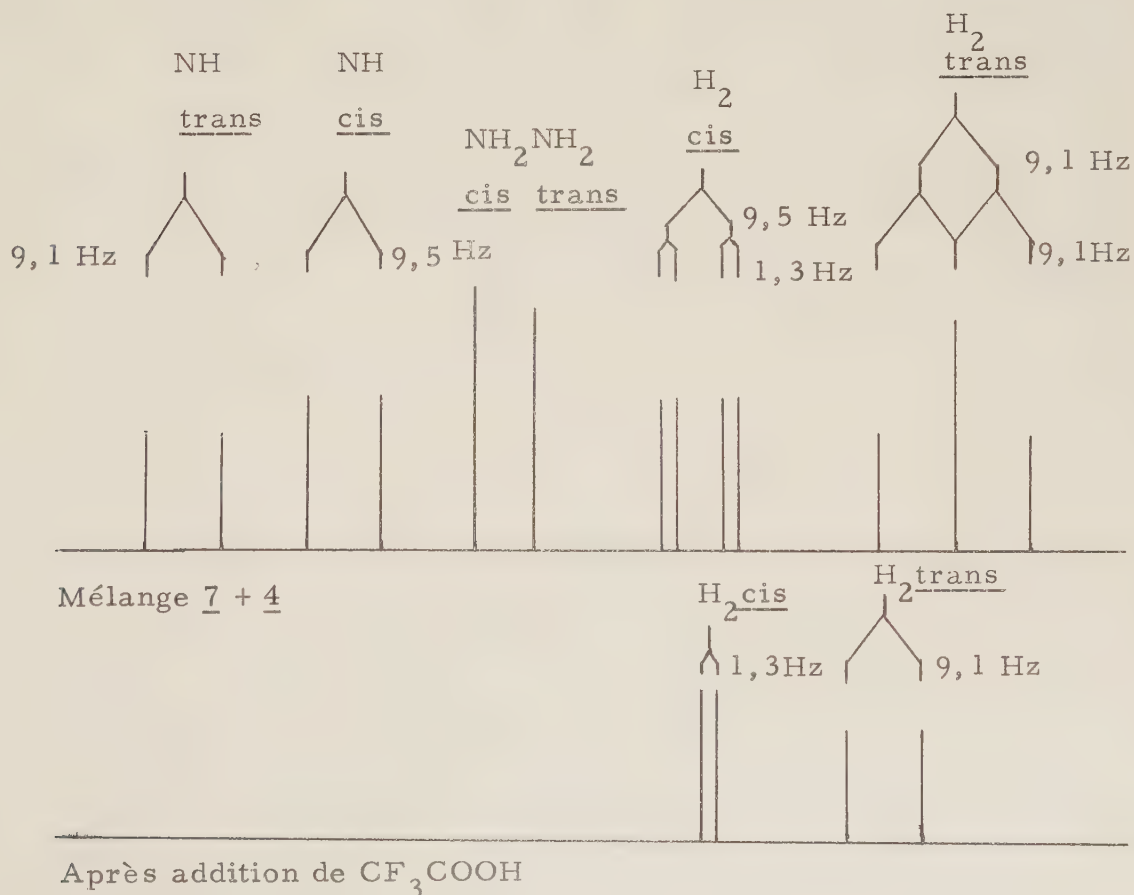


La même différence a été observée entre les spectres des halogéno-3 (N¹-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranes cis et trans .

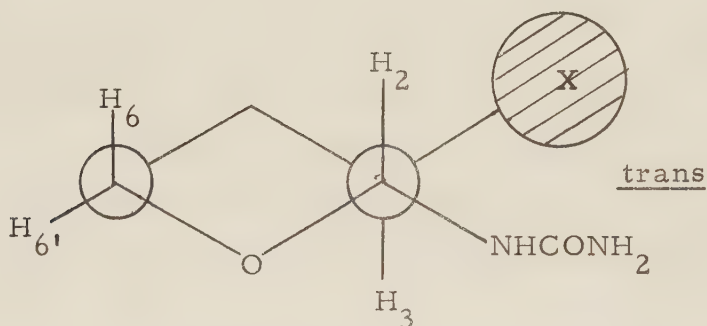
A - HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES

Dans les spectres des urées trans , le signal du proton H_2 est un triplet car les couplages $H_2 - H_3$ et $H_2 - NH$ sont les mêmes. La constante a une valeur importante (~ 9 Hz) , ce qui implique une disposition diaxiale des protons H_2 et H_3 (angle dièdre entre $H_2 - C_2 - C_3 - H_3$ proche de 180° (38)).

Le chloro-3 uréido-2 tétrahydropyranne cis 7 a été observé en mélange avec l'isomère trans . Le signal de H_2 est un quadruplet en raison de couplages différents avec H_3 et NH . L'addition d'acide trifluoroacétique à l'échantillon, provoque la disparition des signaux de NH et NH_2 et la simplification du signal de H_2 .

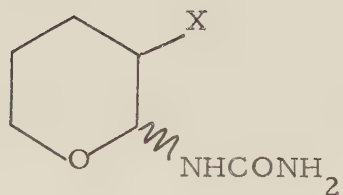


Le changement d'halogène (Cl , Br , I) ne provoque que peu de variations dans les spectres (voir Tableau II) . La variation du déplacement chimique de H_2 est fonction de l'anisotropie magnétique croissante de l'halogène avec lequel il se trouve en position gauche.



La valeur élevée de la constante de couplage $J_{H_2H_3}$ des composés trans prouve l'existence d'une conformation privilégiée à substituants diéquatoriaux.

Tableau II



N°	X	structure	δ_{H_2}	$J_{H_2H_3}$	J_{H_2NH}	δ_{NH}	δ_{NH_2}
<u>4</u>	Cl	<u>trans</u>	4,73	9,1	9,1	6,83	5,89
<u>12</u>	Br	<u>trans</u>	4,90	9,2	9,2	7,0	5,80
<u>20</u>	I	<u>trans</u>	4,94	9,4	9,4	6,9	5,75
7 (н)	Cl	<u>cis</u>	5,08	1,3	9,5	6,63	6,03

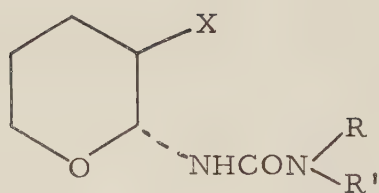
(н) en mélange avec 4 .

B - HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES
N'-SUBSTITUES TRANS

Les spectres de ces composés sont tout à fait comparables aux précédents. La constante de couplage entre H_2 et H_3 reste importante (voir tableau III) : ces protons sont donc diaxiaux. Le découplage chimique de spin produit encore le même effet.

Le proton NH est juste visible : il émerge en doublet du massif des protons aromatiques vers 7 ppm , alors que le proton porté par l'azote du groupe anilino ($NH-C_6H_5$) , sort en singulet à champ nettement plus faible ($\delta > 8$) . Le chloro-3 (N'-méthyl-uréido)-2 tétrahydropyranne 5 présente un spectre très voisin, ainsi que l'iodo-3 (N', N'-diméthyl-uréido)-2 tétrahydropyranne 22 , et la N, N' -di(iodo-3 tétrahydropyrannyl-2)-urée 24 .

Tableau III



N°	X	R	R'	δ_{H_2}	$J_{H_2H_3}$ $=J_{H_2NH}$	δ_{NH}	δ_{NHR}
<u>6</u>	Cl		H	4,79	8,9	6,85	8,37
<u>13</u>	Br		H	5,02	9,3	7,10	8,72
<u>21</u>	I		H	5,10	9,4	7,05	8,07
<u>5</u>	Cl	-CH ₃	H	4,73	9,1	6,76	5,89
<u>22</u>	I	-CH ₃	CH ₃	4,93	9,4	7,01	-
<u>24</u>	I		H	5,01	9,6	7,03	7,03

C - HALOGENO-3 (N'-PHENYL-UREIDO)-2 TETRAHYDRO-
PYRANNES CIS.

Le signal du proton H_2 se présente pour ces composés comme un double doublet par couplages différents entre H_2 et H_3 d'une part, H_2 et NH d'autre part.

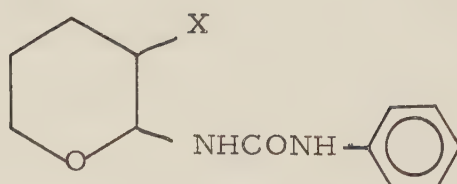
La constante J_{H_2NH} reste de l'ordre de 9,5 Hz (valeur comparable à celles rencontrées pour les amino-sucres N-acétylés (39)), alors que $J_{H_2H_3}$ est de l'ordre de 1,7 Hz, ce qui implique une disposition du type axial - équatorial pour ces deux protons, soit un angle dièdre $H_2 - C_2 - C_3 - H_3$ de l'ordre de 60° (38).

Le proton NH forme un doublet à droite du massif des protons aromatiques et l'autre proton porté par l'azote ($\underline{NH} - C_6H_5$), sort en singulet à champ nettement plus faible.

Le proton H_3 donne un multiplet distinct du massif des deux protons H_6 et H_6' , avec lesquels il était confondu dans les dérivés de structure trans.

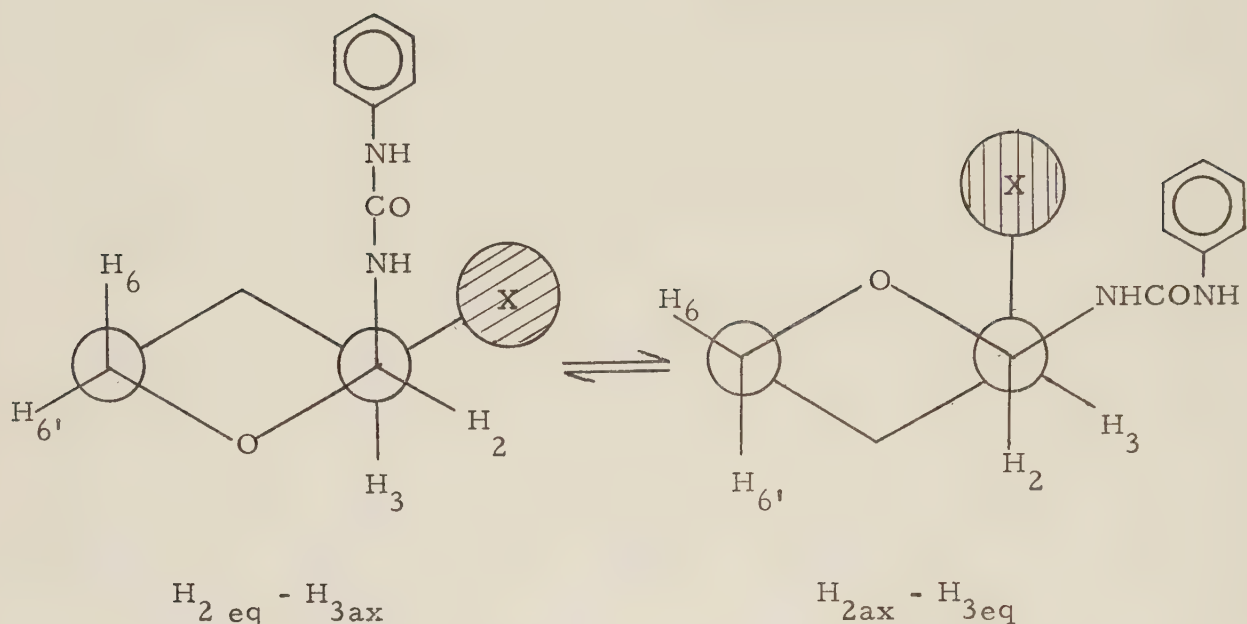
D'après le tableau IV, une anomalie dans le sens des variations des déplacements chimiques du proton H_2 peut être observée selon le type d'halogène. En particulier, le champ de résonance du proton anomère 23 ($X = I$) est anormalement élevé. Les variations observées permettent de préciser les conformations des halogéno-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyrannes qui semblent évoluer selon la nature de l'atome d'halogène.

Tableau IV



N°	X	δ_{H_2}	δ_{H_3}	$J_{H_2H_3}$	J_{H_2NH}	δ_{NH}	$\delta_{NH-\text{C}_6\text{H}_5}$
<u>8</u>	Cl	5,13	4,34	1,7	9,5	6,70	8,85
<u>14</u>	Br	5,09	4,61	1,5	9,6	6,74	9,11
<u>23</u>	I	4,47	4,72	1,7	9,5	6,58	9,15

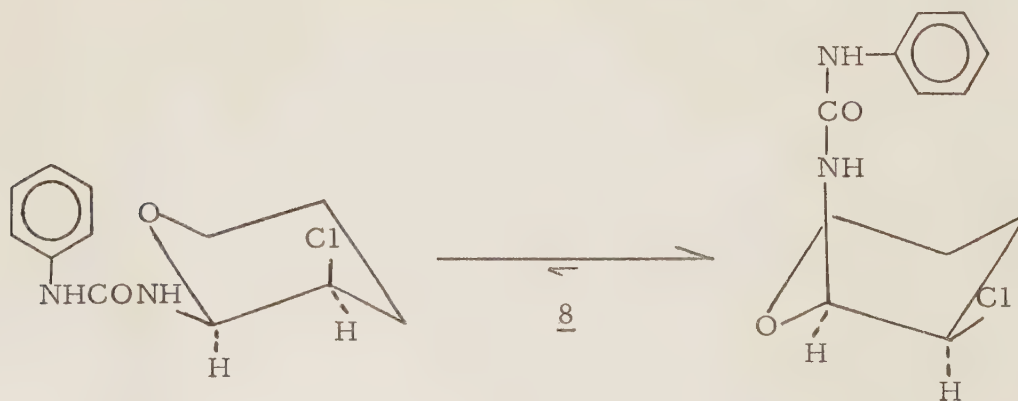
Ces variations du déplacement chimique de H_2 peuvent s'expliquer par l'intervention d'un équilibre entre deux formes qui s'interconvertissent :



- Pour $\text{X} = \text{Cl}$:

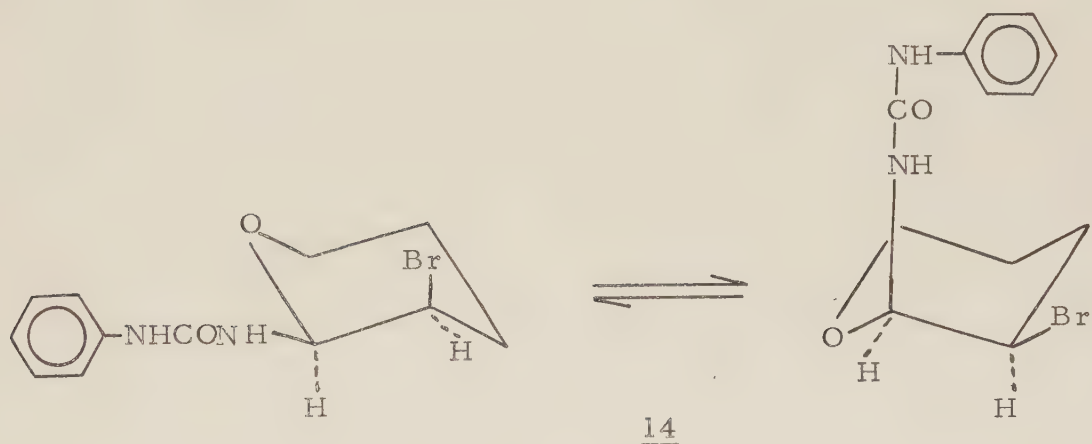
Le proton anomère H_2 sort à 5,13 ppm , ce qui correspond à un proton équatorial , alors que le proton anomère H_2 axial de 6 , présentait un déplacement chimique de 4,79 ppm (40a).

L'équilibre doit donc être complètement déplacé vers la conformation présentant le groupe phényl-uréido en position axiale.



- Pour X = Br :

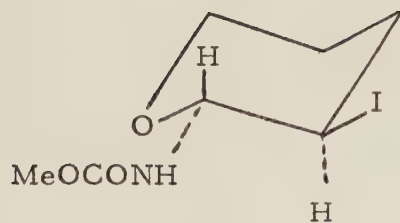
Le proton anomère H_2 serait attendu vers 5,35 ppm étant donné l'écart de 0,34 ppm enregistré entre 8 et 6 pour les positions équatoriale et axiale . Le déplacement chimique observé (5,09 ppm) , laisse supposer une modification de l'environnement de ce proton due à l'établissement de l'équilibre d'interconversion.



- Pour X = I :

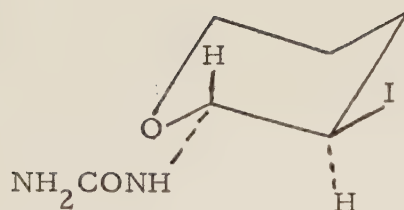
Le proton anomère H_2 apparait à champ fort (4,47 ppm) , ce qui correspond à la fois à une conformation axiale et anti par rapport à l'iode. Ce proton ne subissant plus de déblindage de la part de l'halogène, voit son déplacement chimique diminuer d'une valeur comprise entre 0,3 et 0,6 ppm (41).

Cet écart se retrouve entre l'iido-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne 23 et d'autres composés pour lesquels H_2 est axial , et subit un déblindage de la part de l'iode en position gauche par rapport à celui-ci.



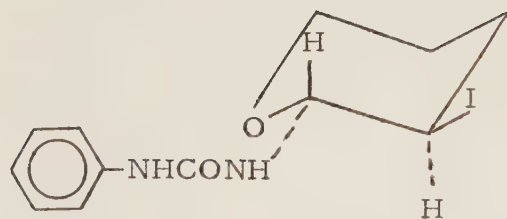
17

$\frac{H_{2ax}}{\text{---}}$	<u>Ecart avec δH_2</u> de <u>33</u> .
$\delta = 4,78$	$\Delta = 0,31 \text{ ppm}$



20

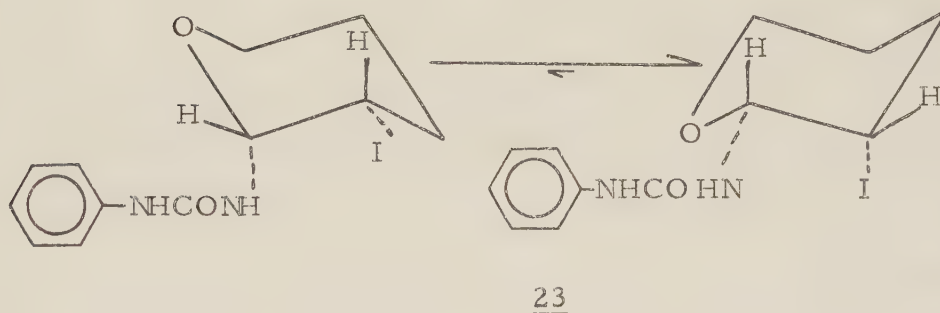
$\delta = 4,94$	$\Delta = 0,47 \text{ ppm}$
-----------------	-----------------------------



21

$\delta = 5,10$	$\Delta = 0,63 \text{ ppm}$
-----------------	-----------------------------

Ces observations amènent à penser que l'équilibre conformationnel de 23 est curieusement déplacé vers le composé présentant une position axiale de l'atome d'iode.



En conclusion, l'étude de R.M.N. portant sur les uréides halogénés, montre des variations conformationnelles assez marquées.

- Les isomères trans présentent une conformation préférentiellement diéquatoriale quelle que soit la nature de l'halogène ou du groupement uréido.

- Les isomères cis comportent des variations conformationnelles selon le type d'halogène dans le cas où le groupe uréido est substitué par un noyau aromatique.

Le passage d'une situation axiale pour le substituant N'-phényl-uréido lorsque $X = Cl$ à une situation équatoriale pour $X = I$, suit la faible variation des valeurs des énergies conformationnelles A des halogènes (40b) (42).

Ces valeurs sont de 0,53 à 0,48 et 0,47 Kcal/mole quand on passe du chlore au brome puis à l'iode.

L'effet anomère généralisé (43) , qui aurait pu expliquer la conformation observée lorsque $X = Cl$, ne semble pas jouer de rôle d'après les conformations adoptées par les uréides avec $X = Br$ et surtout $X = I$.

Les groupements uréido, substitués ou non, ne paraissent pas donner naissance à un effet anomère ; ceci rejoint les observations de ZEFIROV et SCHETCHMAN (44) selon lesquelles le substituant acétamido, contrairement aux groupes azido et isocyanato, se trouve préférentiellement en conformation équatoriale au niveau du carbone anomère.

1-2-2- Infra - rouge

Les spectres infra-rouge des halogéno-uréides tétrahydropyranniques présentent les bandes caractéristiques des divers groupes fonctionnels.

- Région $3500 - 3000 \text{ cm}^{-1}$

Les halogéno-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyrannes et N, N'-di -(halogéno-3 tétrahydropyrannyl-2)-urées ne donnent qu'une bande d'absorption correspondant à la vibration de valence de la liaison N - H , alors que les halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyrannes se caractérisent par un doublet (vibrations symétrique et asymétrique de NH_2).

- Région 1700 - 1500 cm^{-1} -

Tous les composés décrits présentent deux bandes d'absorption. La première située entre 1665 et 1645 cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle de l'urée. La seconde (environ 100 cm^{-1} plus bas), correspond à une combinaison entre les vibrations de déformation $\delta(\text{NH})$ et de valence $\nu(\text{C} - \text{N})$.

A ces absorptions viennent s'ajouter trois bandes dans le cas des phényl-uréides attribuées à des vibrations de valence dans le plan des double liaisons $\nu(\text{C} = \text{C})$, approximativement vers 1600, 1500 et 1450 cm^{-1} .

- Région 1100 - 1000 cm^{-1} -

Tous ces dérivés présentent plusieurs bandes dont l'une, voisine de 1070 cm^{-1} , plus intense que les autres, est caractéristique des éthers cycliques (vibration de valence de $\text{C} - \text{O} - \text{C}$).

- Région 1000 - 800 cm^{-1} -

JONES et ROSS (46) (47), grâce aux travaux de BARKER, BOURNE et WHIFFEN (48), attribuent les structures α et β de "glycosyl-uréides" par examen des bandes d'absorption dans cette partie du spectre, ces derniers ayant mis en évidence des vibrations de déformation de C_1H_1 équatorial (type 2a) vers 844 cm^{-1} et de C_1H_1 axial (type 2b) vers 891 cm^{-1} .

Dans notre cas, la seule utilisation possible de ces résultats semble être l'attribution d'une vibration du type 2b pour la bande 875 - 895 cm^{-1} , ce qui confirme que tous les protons H_2 sont axiaux.

L'absence d'absorption de type 2a semblerait renforcer les données de R.M.N. précédentes. Toutefois, le spectre du composé 8, dont la R.M.N. (paragraphe 1-2-1) a montré qu'il se présente dans la conformation $H_{2eq.}$ et $H_{3ax.}$, comporte également cette bande.

En outre, une bande proche de 920 cm^{-1} (type 1), vibration du cycle, se retrouve dans tous les spectres examinés.

Les dérivés trans et cis se différencient nettement par leur nombre de bandes (voir tableau V).

Cette remarque, appliquée aux urées symétriques 9, 15 et 24, permet de supposer pour celles-ci, une structure trans - trans (vérifiée pour 24 par R.M.N.).

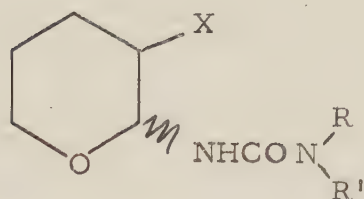
- Au dessous de 800 cm^{-1}

Les vibrations de valence des liaisons C - X présentent des fréquences différentes selon leurs positions axiale ou équatoriale. Dans le cas des bromo-et chloro- cyclohexanes, la vibration correspondant à l'halogène axial n'est pas observée dans le spectre du composé solide (49).

Les fréquences des bandes C - X devraient donc constituer une preuve supplémentaire pour étayer les structures déjà décelées en R.M.N. Seules les bandes C - I restent d'une attribution difficile.

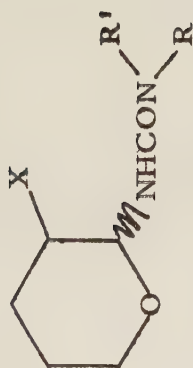
Les résultats sont rassemblés dans le tableau VI.

Tableau V

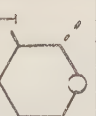


$\begin{matrix} \text{R-R}' \\ \text{X} \end{matrix}$	Cl	Br	I
$\begin{matrix} \text{R} = \text{H}, \text{R}' = \text{H} \\ \text{trans} \end{matrix}$	960 (m) 950 (m) 880 (f) 930 (m)	950 (m) 940 (m) 875 (f) 920 (m)	940 (m) 935 (m) 875 (f) 920 (m)
$\begin{matrix} \text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{H} \\ \text{trans} \end{matrix}$	975 (m) 945 (m) 875 (f) 930 (m)		
$\begin{matrix} \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' = \text{H} \\ \text{trans} \end{matrix}$	955 (m) 945 (m) 880 (f) 925 (m)	950 (m) 940 (m) 880 (f) 925 (m)	945 (m) 930 (m) 875 (f) 925 (m)
$\begin{matrix} \text{R} = \text{2-X-tetrahydropyran} \\ \text{R}' = \text{H} \\ \text{trans} \end{matrix}$	975 (m) 950 (m) 880 (m) 935 (m)	970 (m) 945 (m) 875 (m) 930 (m)	950 (m) 930 (m) 860 (m) 910 (m)
$\begin{matrix} \text{R} = \text{CH}_3, \text{R}' = \text{CH}_3 \\ \text{trans} \end{matrix}$			945 (F) 935 (m) 870 (f) 920 (f)
$\begin{matrix} \text{R} = \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{R}' = \text{H} \\ \text{cis} \end{matrix}$	935 (m) 895 (m)	925 (m) 890 (m)	920 (m) 890 (m)

Tableau VI



N°	R	R'	X	ν (NH) ν (NH ₂)	ν (C=O) amide I	ν (C=C) dans le plan	δ (NH) + ν (C-N) amide II	ν (C-O-C)	ν (C-X)	γ (CH)
<u>4</u>	H	H	Cl	3430 (F) 3290 (F)	1665 (F)		1555 (F)	1075 (F)	775 _{eq} (F)	
<u>12</u>	H	H	Br	3420 (F) 3280 (F)	1655 (F)		1550 (F)	1070 (F)	725 _{eq} (F)	
<u>20</u>	H	H	I	3430 (F) 3270 (F)	1660 (F)		1545 (F)	1065 (F)	615 _{ax} (m)	
<u>5</u>	CH ₃	H	Cl	3380 (F) 3260 (F)	1645 (F)		1565 (F)	1065 (F)	770 _{eq} (m)	
<u>6</u>		H	Cl	3370 (F)	1660 (F)	1600(F) 1500 (F) 1445(F)	1550 (F)	1075 (F)	765 _{eq} (F)	750 (m) 700 (m)
<u>13</u>		H	Br	3370 (F)	1660(F)	1600(F) 1500(F) 1445(F)	1550(F)	1075(F)	720 _{eq} (m)	755 (m) 700 (m)

21		H	I	3290 (F)	1645 (F)	1600 (F) 1500 (F) 1450 (F)	1565 (F)	1070(m)	685 ?(m)	730 (m) 690 (m)
22		CH ₃	I	3340 (-)	1640 (F)		1525 (F)	1060(F)	680 ?(m)	
2		H	Cl	3310 (F)	1645 (F)		1580 (F)	1075(F)	790 _{eq} (m)	
15		H	Br	3300 (F)	1645 (F)		1580(F)	1070(F)	715 _{eq} (m)	
24		H	I	3290 (F)	1645 (F)		1575(F)	1055(F)	680 ?(m)	
8		H	Cl	3290 (F)	1650 (F)	1595(F) 1495(F) 1440(F)	1545(F)	1075(F)	730 _{eq} (m)	750 (m) 690 (m)
14		H	Br	3300 (F)	1660 (F)	1605(F) 1505(F) 1450(F)	1555(F)	1080(F)	715 _{eq} (m)	750 (m) 700 (m)
23		H	I	3300 (F)	1650 (F)	1600(F) 1500(F) 1445(F)	1550(F)	1075(F)	500 ?(m)	745(m) 695 (m)

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ACTION DES UREES SUR LE CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE .

La méthode utilisée dérive de celle employée pour la synthèse des "uréides" des sucres (5).

Chloro-3 uréido-2 tétrahydropyranne trans 4

Le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne 3 (82 g) , préparé selon la méthode de SOULA et DESCOTES (14) , est dissous à froid dans 500 ml d'eau. A cette solution est ajoutée l'urée (108 g) puis, après filtration, 20 ml d'acide sulfurique à 25 % et le mélange résultant est chauffé vers 50°C.

Au bout d'une période allant de 3 à 5 jours, un solide blanc cristallise en quantité importante. Le mélange est alors refroidi, broyé et neutralisé par une solution concentrée de Na_2CO_3 . Les cristaux sont filtrés sous vide, lavés par un peu d'eau froide, essorés et séchés (Rendement : 66 %) .

Ces cristaux sont recristallisés dans l'alcool. La filtration chaude permet de séparer l'urée symétrique 2 insoluble. L'échantillon 4 pur est obtenu après plusieurs recristallisations dans un mélange eau - dioxanne (1/1).

Fins cristaux blancs . F = 224 - 6°.

Analyse $C_6H_{11}O_2N_2Cl$:	Calc. % :	C 40,34	H 6,16	N 15,69
	Tr.	40,40	6,11	15,41.

C. C. M.

Eluant : acétone , Rf = 0,69.

R. M. N.

Voir tableau II.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Chloro-3 uréido-2 tétrahydropyranne cis 7

Ce dérivé est décelé par R. M. N. en mélange avec l'isomère trans 4 . L'équilibration est réalisée par chauffage à reflux durant 8 heures de 1 g de 4 dans 40 ml d'alcool en présence de quelques cristaux d'acide para-toluène sulfonique. Après refroidissement, addition de 40 ml d'eau et évaporation de l'alcool sous vide , la solution est neutralisée par une solution diluée de carbonate de potassium puis évaporée à sec. Le résidu est extrait par 50 ml d'alcool absolu et filtré. La solution alcoolique laisse à l'évaporation , un résidu jaune pâle , partiellement cristallisé , qui est un mélange de 4 et 7 .

C. C. M

Eluant : acétone , 2 taches Rf = 0,87 cis

Rf = 0,69 trans .

R. M. N.

Voir tableau II.

L'intégration des signaux de NH , NH_2 et H_2 du mélange de 4 et 7 triple l'évaluation des pourcentages des deux isomères à l'équilibre (45 % de 7 et 55 % de 4 à $\pm$ 5 %) .

N, N'- di (chloro-3 tétrahydropyrannyl-2)-urée 9

Cette urée symétrique est un solide blanc, séparé de 4 par filtration chaude de la solution alcoolique du produit brut de réaction. La recristallisation dans le D.M.S.O. est possible, sans dépasser 120°C, après lavage à l'alcool chaud pour éliminer 4. Rendement : 2,5 %.

F = 278 - 80° déc.

Des glycosyl-urées symétriques ont été recristallisées de façon voisine dans des mélanges D.M.S.O. - T.H.F. - alcool isopropylique ou D.M.S.O. - T.H.F. (44).

Analyse $C_{11}H_{18}O_3N_2Cl_2$:	Calc. % :	C 44,44	H 6,66	N 9,43
	Tr.	44,17	6,27	9,51.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Chloro-3 (N'-méthyl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 5

La méthyl-urée (91,2 g) est dissoute dans une solution contenant 54,6 g de chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne pour 335 ml d'eau. A la solution résultante, filtrée, sont ajoutés 13,4 ml d'acide sulfurique à 25 %. L'ensemble est maintenu deux jours à l'étuve à 60°C. La solution est neutralisée par une solution concentrée de Na_2CO_3 , extraite à l'éther, évaporée à sec sous vide et le résidu est extrait à l'alcool absolu. La solution alcoolique refroidie, ne laisse déposer aucun composé cristallisé.

L'extraction à l'éther n'ayant fourni aucun résultat, une fraction (1,8 g) du résidu jaune pâle obtenu en évaporant la solution alcoolique, est chromatographiée sur colonne (75 x 2) de gel de silice (éluant : acétone - acétate d'éthyle (1/1)).

Après avoir élué 420 ml, on recueille 160 ml de solution que l'on évapore et qui laissent 0,25 g de résidu, recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle - hexane (1/1) pour donner 70 mg de produit en petites sphérules blanches. $F = 140 - 2^\circ$.

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - acétone (1/1) ; $R_f = 0,70$.

R. M. N.

Voir tableau III.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Chloro-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 6

Le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne (27,3 g) est dissous dans 170 ml d'eau. A la solution filtrée, est ajoutée la phényl-urée finement broyée (81,6 g) puis 6,7 ml d'acide sulfurique à 25 %. Ce mélange est laissé deux jours en étuve à 60°C .

Après refroidissement, la masse visqueuse partiellement cristallisée est neutralisée par une solution concentrée de Na_2CO_3 .

Après addition de 500 ml d'eau, l'ensemble est porté à l'ébullition sous agitation. Le liquide obtenu visqueux, dense, brun clair, est séparé par décantation et lavé à nouveau par 250 ml d'eau à l'ébullition.

Les phases aqueuses laissent cristalliser la phényl-urée (45,5 g soit 84 % de l'excès employé).

Le liquide visqueux séparé tend à prendre en masse au refroidissement. Il est recristallisé dans 100 ml d'alcool à 50 % d'eau pour donner 26,7 g de cristaux jaunes. Rendement : 52 %.

Après plusieurs recristallisations dans l'alcool on obtient des paillettes brillantes. $F = 178 - 80^{\circ}$.

Analyse $C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$:	Calc. % :	C 56,58	H 5,94	N 11,00
	Tr. :	56,64	5,94	11,10.

C.C.M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; $R_f = 0,42$.

R.M.N.

Voir tableau III.

I.R.

Voir tableaux V et VI.

Chloro-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne cis 8

Lors de la recristallisation du chloro-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne 6 dans l'alcool, l'isomère cis 8 a été repéré en C.C.M. dans les eaux-mères. Celles-ci, après concentration, laissent cristalliser par abandon à température ordinaire, un solide qui, au bout de 4 à 5 opérations répétées, change d'aspect (petites sphères au lieu de paillettes) et se révèle être un mélange environ (50 - 50) de 6 et 8.

Ce mélange (1,1 g) est chromatographié sur colonne (60 x 2) de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1)).

Après avoir élué 330 ml , on recueille 130 ml de solution que l'on évapore et qui donnent 0,56 g de produit cristallisé. Une recristallisation dans l'éluant employé fournit l'échantillon pur (0,38 g) en cristaux blancs . F = 180 - 2 ° .

Analyse $C_{12}H_{15}O_2N_2Cl$:	Calc. % :	C 56,58	H 5,94	N 11,00
	Tr. :	56,60	5,95	11,17.

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; Rf = 0,56.

R. M. N.

Voir tableau IV.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

II - ACTION DES UREES SUR LE DIBROMO-2,3

TETRAHYDROPYRANNE

Bromo-3 uréido-2 tétrahydropyranne trans 12

Dans un ballon de 2 litres à trois tubulures (agitation mécanique, réfrigérant, ampoule de coulée), contenant une suspension d'urée finement broyée (18 g) dans 1 litre d'éther anhydre maintenu au reflux, on coule goutte à goutte en 1 heure la solution de dibromo-2,3 tétrahydropyranne 10 préparée selon PAUL (6b) à partir de 8,4 g de dihydropyranne dans 30 ml d'éther anhydre.

On élimine 500 ml d'éther par distillation et laisse refroidir. Le solide est filtré, lavé à l'éther, essoré, puis dispersé dans 300 ml d'eau ; la suspension résultante est neutralisée par une solution diluée de carbonate de potassium. Le solide blanc est filtré, lavé à l'eau froide, essoré et séché. Rendement 50 %.

Après deux recristallisations rapides dans l'alcool (par chauffage prolongé ou surchauffe, le liquide devient bleu-vert et le solide ne cristallise plus), on obtient de fines aiguilles blanches.

F = 146 - 8° ; litt. : 147 - 8° (28).

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - acétone (1/1) ; Rf = 0,40.

R. M. N.

Voir tableau II.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

N, N'-di(bromo-3 tétrahydropyrannyl-2)-urée 15

Ce composé a été obtenu en mélange avec KBr lorsque l'urée finement broyée (0,75 mole) est ajoutée en une seule portion à la solution de dibromo-2,3 tétrahydropyranne 10 (0,25 mole dans 100 ml d'éther anhydre) puis chauffée 2 h. 30 à reflux. Du fait de la très faible solubilité de l'urée dans l'éther, le dérivé dibromé est en excès par rapport à l'urée en solution.

Le produit cristallisé blanc (46 g), traité comme il vient d'être décrit, est dissous dans un litre d'alcool et porté à l'ébullition plusieurs heures. Après filtration chaude d'un solide floconneux, la solution refroidie laisse cristalliser un produit blanc (2,5 g) constitué par un mélange de KBr et d'urée symétrique 15.

Par dispersion dans l'eau, filtration, lavage et séchage, l'urée 15 est séparée. F = 166 - 8° déc. ; litt. : 149-50° déc. (21).

L.R.

Voir tableaux V et VI.

Bromo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 13

Le mode opératoire est semblable à celui utilisé pour la synthèse de 12.

Le dibromo-2,3 tétrahydropyranne 10 (0,10 mole dans 30 ml d'éther anhydre) est ajouté à une solution de phényl-urée (0,15 mole dans 200 ml de T.H.F. anhydre). On distille l'éther et verse la solution obtenue dans 500 ml d'eau.

L'huile brune qui décante est dissoute dans 200 ml d'éther et la phase aqueuse est extraite. Les solutions étherées réunies, lavées à la saumure, séchées sur Mg SO_4 et évaporées, laissent un résidu brun qu'on recristallise dans l'alcool absolu.

Rendement : 39 %.

Fins cristaux blancs ; $F = 140 - 1^\circ$ (alcool)

Analyse $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$:	Calc. % :	C 48,17	H 5,05	N 9,36
	Tr. :	47,98	5,02	9,23.

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; $R_f = 0,39$.

R. M. N.

Voir tableau III.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Bromo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne cis 14

L'isomère trans 13 s'isomériser rapidement par chauffage dans l'alcool à reflux (l'équilibre est atteint en moins de 45 minutes). L'avancement peut être suivi par C. C. M. comme dans le cas des bromo-3 benzène sulfonamido-2 tétrahydropyrannes (37b), dont les pourcentages à l'équilibre sont 40 % cis et 60 % trans.

Par C. C. M. préparative du mélange, on sépare les isomères que l'on pèse afin de déterminer les pourcentages de chacun d'eux :

48 % cis 14 et 52 % trans 13 ⁺ 2 %.

Le mélange des deux isomères (0,7 g), obtenu en évaporant les eaux-mères de recristallisation de 13, est chromatographié sur colonne (75 x 2) de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1)). Après avoir élué 380 ml, on recueille 160 ml de solution que l'on évapore et le résidu obtenu (0,3 g) est recristallisé plusieurs fois dans un mélange hexane - acétone (20 - 1) pour donner 50 mg de produit cristallisé blanc. F = 123° .

Analyse $C_{12}H_{15}O_2N_2Br$: Calc. % : C 48,17 H 5,05 N 9,36
Tr. : 48,28 4,97 9,39.

C.C.M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; Rf = 0,60.

R.M.N.

Voir tableau IV.

I.R.

Voir tableaux V et VI.

III - DERIVES DE L'iodo-3 ISOCYANATO-2

TETRAHYDROPYRANNE.

L'addition de INCO sur le dihydropyranne a été réalisée selon le mode opératoire de DYEN et SWERN (31). La réaction avec l'isocyanate formé de l'ammoniac et de l'aniline est conduite selon BIRCKENBACH et LINHARD (29).

Iodo-3 isocyanato-2 tétrahydropyranne trans 17

Cet isocyanate instable a été utilisé dissous dans le T.H.F. anhydre déperoxydé (les spectres ont été tracés sur le produit brut obtenu par évaporation de cette solution sous vide). Une tentative de distillation sous vide (0,7 mm Hg) n'a fourni que de l'iode et un liquide visqueux supposé être le trimère de l'isocyanate. Aucun autre mode de purification n'a été envisagé. Le rendement en isocyanate brut est excellent (98 %).

R. M. N.

Le spectre est peu net. Un doublet est cependant visible : H_2 à 5,19 ppm ($J_{H_2H_3} = 7,5$ Hz).

Ceci implique une structure trans où les protons H_2 et H_3 sont axiaux, avec cependant une participation notable du conformère ayant H_2 et H_3 en position équatoriale, puisque la constante $J_{H_2H_3}$ a une valeur plus faible que celle observée pour les uréides trans (voir paragraphe 1-2-1). Ceci est en parfait accord avec les travaux de ZEFIROV et SCHETCHMAN (44) qui observent un effet anormale provoqué par le substituant isocyanato.

I. R. (Film)

ν (NCO) 2250 (FF) ; ν (COC) cycle 1070 (F) ; ν (CI) ?

Le spectre ne présente aucune absorption dans les régions 3500 - 3000 et 2000 - 1500 cm^{-1} .

Iodo-3 uréido-2 tétrahydropyranne trans 20

L'ammoniac sec en excès est dégagé dans la solution de 0,1 mole d'isocyanate 17 dans 500 ml d'éther anhydre sous agitation. Le solide jaune pâle qui cristallise rapidement est filtré, lavé à l'éther, essoré et séché. Rendement : 92 %.

Après plusieurs recristallisations rapides dans l'alcool (un chauffage prolongé ou une surchauffe locale produisent un abondant départ d'iode), on obtient l'échantillon pur en fines aiguilles brillantes incolores. F = 161 - 2°.

Analyse $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}$:	Calc. %	:	C	26,68	H	4,11	N	10,37
	Tr.	:		26,86		4,16		10,27.

C. C. M.

Support : alumine G (MERCK) . Eluant : alcool 95° ; Rf = 0,77.

R. M. N.

Voir tableau II.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Iodo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 21

A la solution de 0,1 mole d'isocyanate 17 dans 50 ml d'éther anhydre, on ajoute l'aniline fraîchement distillée (0,1 mole dans 50 ml du même solvant) . La cristallisation est immédiate . On agite une heure et laisse reposer une nuit.

Le solide jaune sale est filtré, lavé soigneusement à l'éther et séché. Rendement = 90 % .

Aiguilles et paillettes incolores. F = 147 - 8° (alcool).

Analyse $C_{12}H_{15}O_2N_2I$: Calc. % : C 41,63 H 4,37 N 8,09
Tr. : 41,66 4,38 8,06.

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; Rf = 0,37.

R. M. N.

Voir tableau III.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Iodo-3(N', N'-diméthyl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 22

A une solution de 37,5 m moles d'isocyanate 17 dans 40 ml d'éther anhydre, on ajoute doucement la solution de diméthylamine (5 à 6 ml d'amine refroidie dans 20 ml d'éther anhydre). L'urée formée cristallise. L'excès de diméthylamine est distillé. Le solide filtré, lavé à l'éther et séché, pèse 8,38 g . Rendement : 75 % .

Solide cristallisé blanc ; F = 119 - 21 ° (alcool).

Analyse $C_8H_{15}O_2N_2I$:	Calc. % :	C 32,23	H 5,07	N 9,40
	Tr.	32,32	5,15	9,45.

C.C.M.

Eluant : acétate d'éthyle ; Rf = 0,29.

R.M.N.

Voir tableau III.

I.R.

Voir tableaux V et VI.

N, N' -di (iodo-3 tétrahydropyrannyl-2)-urée 24

Une solution de l'isocyanate 17 (12,5 m moles dans 10 ml de T.H.F.) est versée dans l'eau (20 ml) à température ambiante. Un liquide visqueux décante et laisse échapper des bulles de CO_2 . Au bout d'une heure, le dégagement gazeux a cessé. Le solide brun résultant, séparé, broyé dans un peu d'eau, filtré et séché, pèse 2,0 g.
Rendement : 33 %.

Solide cristallisé jaune pâle . F = 172 - 3 ° (alcool).

Analyse $C_{11}H_{18}O_3N_2I_2$:	Calc. % :	C 27,52	H 3,78	N 5,84.
	Tr.	27,87	3,93	5,93.

R.M.N.

Voir tableau III.

I.R.

Voir tableaux V et VI.

Iodo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne cis 23

Le résidu (1,5 g) laissé par évaporation des eaux-mères de recristallisation de 21 est chauffé dans l'alcool 45 minutes à reflux, puis chromatographié sur colonne (75 x 2) de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1)). Après avoir élué 330 ml, on recueille 150 ml de solution que l'on évapore et qui laissent un résidu jaune (0,5 g) recristallisé deux fois dans un mélange acétate d'éthyle - hexane (1/3) pour donner 0,22 g de produit blanc cristallisé. F = 142 - 3°.

Analyse $C_{12}H_{15}O_2N_2I$	:	Calc. %	:	C	41,63	H	4,37	N	8,09
		Tr.	:		41,76		4,37		8,10.

C. C. M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; Rf = 0,59.

R. M. N.

Voir tableau IV.

I. R.

Voir tableaux V et VI.

Iodo-3 (N- méthoxy carbonyl-amino)-2 tétrahydropyranne trans 18

Le méthanol anhydre (200 ml) est ajouté à la solution d'isocyanate 17 (0,1 mole dans 75 ml de T.H.F. anhydre déperoxydé) selon le procédé décrit par (31). L'échauffement est sensible. On place sur le ballon , un réfrigérant muni d'une tulipe à CaCl_2 et laisse tourner une nuit. Le mélange est versé dans 400 ml d'eau contenant un peu de bisulfite de sodium pour détruire l'iode excédentaire.

Après 1 h. 30 d'agitation, un solide blanc précipite (13,7g) . L'extraction à l'éther du filtrat fournit encore 11,9 g de produit cristallisé. Rendement : 90 %.

Une recristallisation dans le mélange acétate d'éthyle - hexane (1/5) fournit de fines aiguilles blanches. F = 118-9°.

Analyse $C_7H_{12}O_3NI$: Calc. % : C 29,48 H 4,25 N 4,91
Tr. : 29,48 4,28 5,01.

C.C.M.

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; Rf = 0,58.

R.M.N.

8,01 (d, 1, $\underline{NH}$, $J_{H_2NH} = 9,6$) ; 4,78 (t, 1 - $\underline{CH} \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \\ N \end{smallmatrix}$, $J_{H_2H_3} = 9,6$) ;
4,0 (m, 3, $\underline{CH_2O}$ et $\underline{CHI}$) ; 3,55 (s, 3, $\underline{OCH_3}$) ; 2,4 (m, 2, $\underline{CH_2-CHI}$)
et 1,5 (m, 2, $\underline{CH_2 - CH_2 - CH_2}$) .

La valeur élevée de la constante de couplage

$J_{H_2H_3}$ (comparable à celles des uréides trans) prouve que ces protons sont dans une conformation axiale . Le substituant N-méthoxy carbonyl-amino ne semble donc pas présenter d'effet anomère notable.

I.R.

γ (N-H) 3280 (F) ; γ (C = O) amide I 1695 (F) ; δ (N-H) + γ (C-N)
amide II 1525 (F) ; γ (C - O - C) cycle 1065 (F) ; γ (C - I) ?

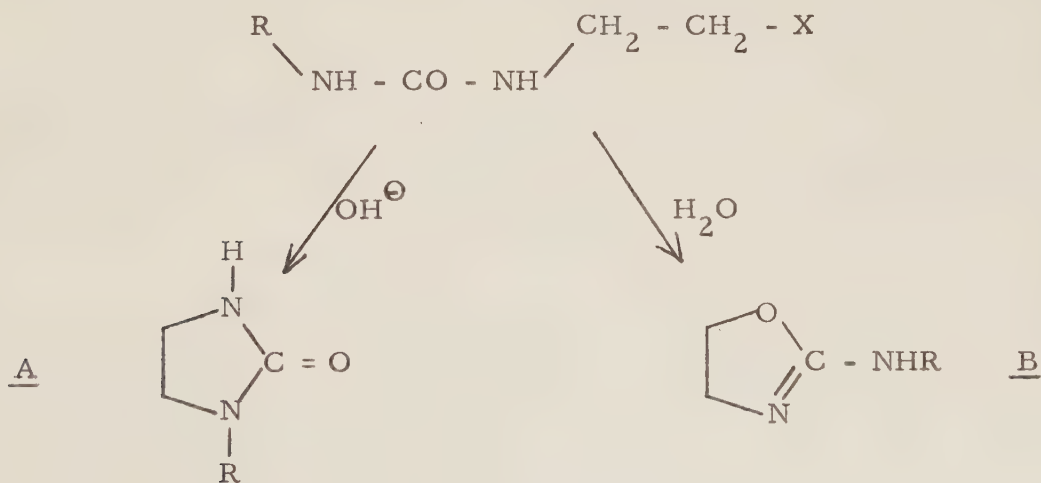
Dans la région $1000 - 800 \text{ cm}^{-1}$, on retrouve les bandes observées dans les produits de structure trans (voir tableau V) :

965 - 940 - 920 (m) et 875 (f).

DEUXIEME CHAPITRE

Les alkyl-urées β -substituées présentent la particularité de conduire à des hétérocycles d'ordre 5 oxygénés et azotés , ou seulement azotés. C'est le cas des urées comportant en β une fonction alcool (51) (24) , ester méthylsulfonique (52b) (53) , ester phényl carbamique (54) ou acétal (55) (56).

La cyclisation en milieu alcalin des alkyl-
urées β -halogénées ($X = Cl, Br, I$), d'après les travaux de GABRIEL
et STELZNER (5), fournit des imidazolidones-2 A. Un deuxième
type de cyclisation, intervenant en milieu neutre, permet d'atteindre
des amino-2 Δ^2 oxazolines B. Mac KAY et BRAUN (57) ont étudié
ces deux possibilités :



SCOTT, GLICK et WINSTEIN (58) ont mesuré les constantes de vitesse pour chacune des deux réactions et ont montré l'influence de l'acidité du proton NH-R sur la vitesse de la cyclisation en imidazolidone-2 A.

Ces deux types de cyclisations ont encore été mentionnés par HEINE, KENYON et JOHNSON (59) à propos des transpositions de N-carbamoyl-aziridines sous l'action de l'ion iodure.

Dans tous ces exemples, les cyclisations en imidazolidones-2 A ne sont observées que si le substituant R de l'urée est différent de l'hydrogène. Par contre, des urées β -hydroxylées ($\text{X} = \text{OH}$) (24) et β -iodées ($\text{X} = \text{I}$) (29), pour lesquelles $\text{R} = \text{H}$, ont été cyclisées en amino-2 Δ^2 oxazolines B correspondantes.

Les halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyranes présentaient une structure favorable à de telles réactions d'hétérocyclisation et les essais de cyclisation ont été réalisés en milieu alcalin et en milieu neutre ou acide.

Ces deux types de réactions sont étudiés dans les chapitre II et III.

2 - TRAITEMENTS ALCALINS DES HALOGENO-3 UREIDO-2 ET
(N'-PHENYL-UREIDO)-2 TETRAHYDROPYRANNES

Les cyclisations ont été réalisées , soit en milieu alcoolique (paragraphe 2-1), soit en milieu aqueux (paragraphe 2-2).

2-1- DESHYDROHALOGENATION par la POTASSE HYDROALCOOLIQUE
ou les ALCOOLATES ALCALINS.

Seule la déchlorhydratation a été envisagée car les urées employées 4 et 6 sont plus thermostables que leurs homologues bromés ou iodés.

Dans les conditions décrites par GABRIEL (5) et Mac KAY (57), les uréides 4 et 6 ne se comportent pas comme de simples urées β -chlorées : aucun dérivé cyclique tel que la tétrahydropyranno [3,2-d] imidazolidone-2 25 n'a pu être mis en évidence. Par contre, des dérivés cristallisés, obtenus en bons rendements, ont été séparés et identifiés comme des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranes trans 27 , 28 et des alcoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranes trans 29 et 30 .

Les alcoolates de sodium fournissent le même résultat que la potasse hydro-alcoolique, en donnant de meilleurs rendements et simplifiant les manipulations.

2-1-1 - Structure des alcoxy-2 uréido-3 et (N'-phényl-uréido)-3
tétrahydropyranes

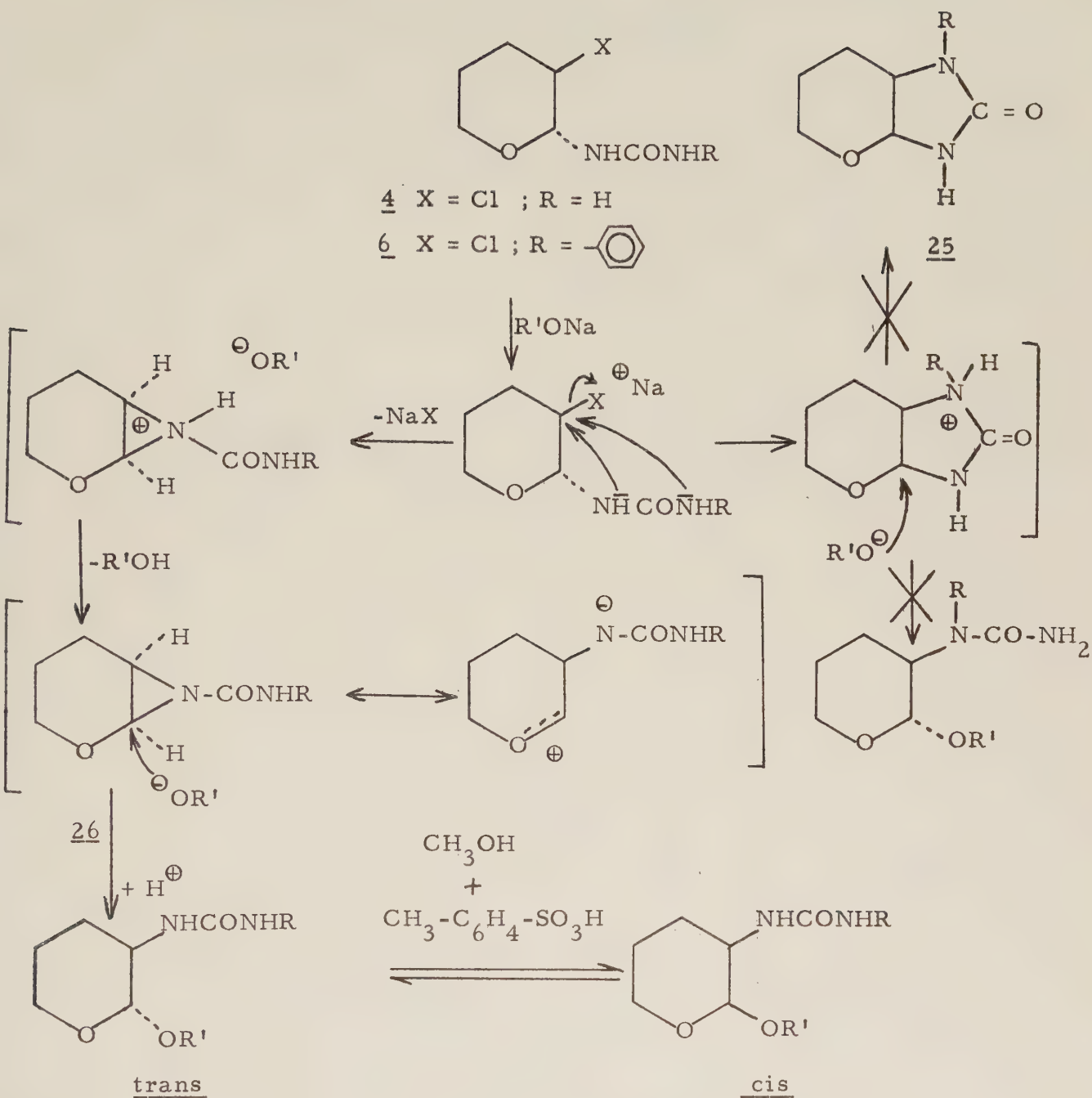
La structure des uréides de type alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranne trans (27 , 28 , 29 et 30) et cis (31) est principalement déterminée à partir de l'analyse centésimale, et par RMN.

L'apparition de deux doublets correspondant aux protons anomères H_2 vers 4,36 ppm ($J_{H_2H_3} = 2,7$ Hz) et 4,54 ppm ($J_{H_2H_3} = 3,1$ Hz) , correspondait à la présence de deux isomères cyclaniques. L'attribution des configurations est effectuée par l'étude de la constante de couplage $J_{H_2H_3}$ en fonction du solvant.

L'équilibre conformationnel des uréides cis ne provoque pas de variation de cette constante $J_{H_2H_3}$ quel que soit le type de solvant. Par contre, de faibles variations de $J_{H_2H_3}$ sont observées selon le caractère polaire du solvant qui favorise ou non l'effet anomère (1a). Le tableau VII indique que le doublet le plus blindé correspondant au proton H_2 préférentiellement axial , subit des variations des constantes de couplage entre 2,3 et 3,1 Hz. Ces changements sont dus au déplacement de l'équilibre conformationnel de l'isomère trans 29 .

L'isomère cis 31 donne un doublet plus déblindé (H_2 à caractère équatorial) ne subissant que très peu d'effet de la part du solvant.

Ces deux formes cis et trans du méthoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranne 31 et 29 sont donc directement dosées par intégration des protons anomères correspondants.



27 R = H ; R' = CH₃

28 R = H ; R' = CH₂CH₃

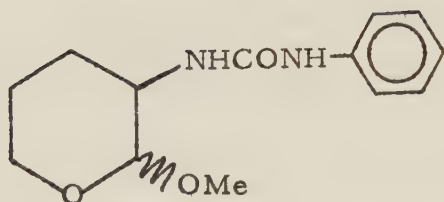
29 R =  ; R' = CH₃

30 R =  ; R' = CH₂CH₃

31 R =  ; R' = CH₃

Tableau VII

RMN



Solvant	<u>31</u> <u>cis</u>		<u>29</u> <u>trans</u>	
	δ_{H_2}	$J_{H_2H_3}$	δ_{H_2}	$J_{H_2H_3}$
CCl ₄	4,59	3,1	4,40	2,3
CDCl ₃	4,60	3,1	4,38	3,1
C ₅ D ₅ N	4,77	3,2	4,61	2,6
CD ₃ COCD ₃	4,59	3,3	4,42	2,5
CD ₃ OD	4,60	3,3	4,41	3,1
DMSO D ₆	4,54	3,1	4,36	2,7

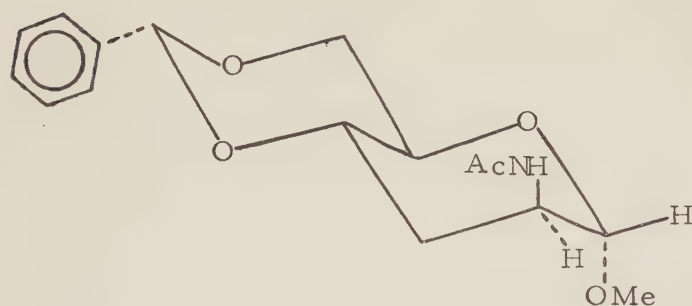
a) Méthoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne trans 29

La valeur observée de la constante de couplage $J_{\text{obs.}}$ permet d'évaluer l'abondance des différents conformères grâce à la relation :

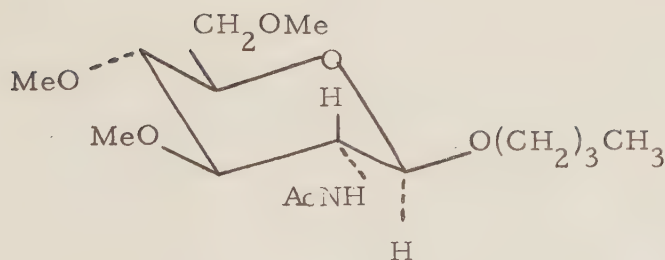
$$J_{\text{obs.}} = J_{\text{ax-ax}} \cdot N_{\text{ax}} + J_{\text{eq-eq}} \cdot N_{\text{eq}} \quad (64)$$

où N_{ax} et N_{eq} sont les fractions molaires des conformères di-axiaux et di-équatoriaux.

Les valeurs $J_{\text{ax-ax}}$ et $J_{\text{eq-eq}}$ sont mesurées dans le même solvant sur des composés modèles de structure bloquée. En utilisant comme référence des acétamido-2 désoxy-2 glucoses dans CDCl_3 :



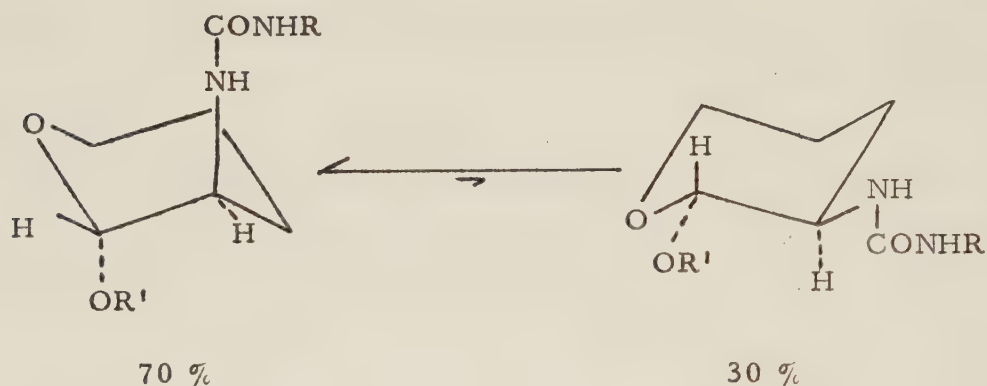
H_1 et H_2 équatoriaux
 $J_{1-2} = 0,8 \text{ Hz}$ (65)



H_1 et H_2 axiaux
 $J_{1-2} = 7,5 \text{ Hz}$ (66)

on peut évaluer les pourcentages de conformations di-axiale et di-équatoriale dans le composé 29 ($J_{2-3} = 3,1 \text{ Hz}$ dans CDCl_3).

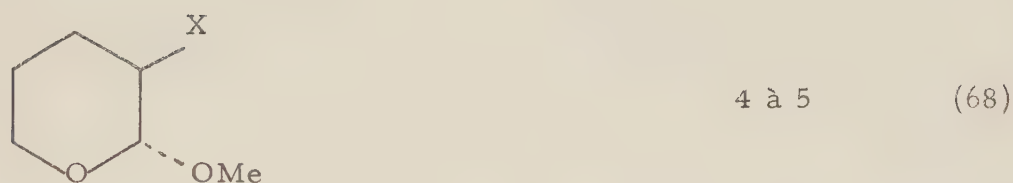
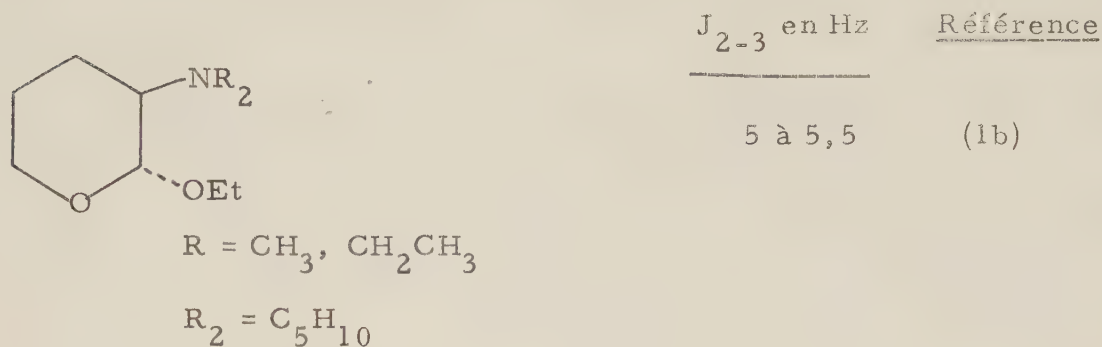
Le calcul donne approximativement 30 % de conformère à substituants équatoriaux, ce qui confirme l'influence de l'effet anomère tendant à orienter le groupement méthoxy en position axiale.



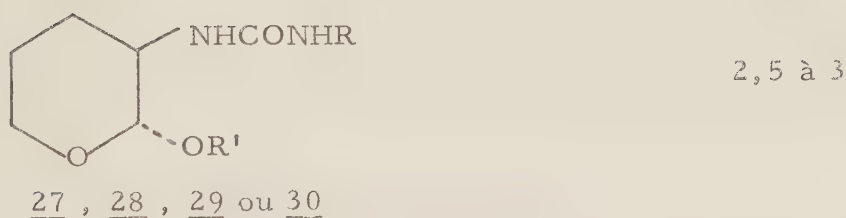
Le choix des composés de référence acétamido-2 désoxy-2 glucosides au lieu d'uréido-2 désoxy-2 glucosides (le seul exemple étant le tri-acétoxy-3,4,6(N'-phényl-uréido)-2 désoxy-2 éthyl β -D-glucoside dont la RMN n'est pas publiée (67)), se justifie du fait que le groupement acétamido de taille voisine, ne présente pas d'effet anomère (44).

Ce résultat conformationnel est tout à fait comparable à ceux qui ont été décrits (paragraphe 1-2-1) pour les uréides de structure trans diéquatoriale.

Une autre observation permet de situer l'énergie conformationnelle des groupements uréido et N'-phényl-uréido : si l'on considère les alcoxy-2 tétrahydropyranes trans ci-dessous ,



$X = Cl, Br, I$



on remarque que le substituant en C_3 occupe une situation de moins en moins équatoriale (sous l'action de l'effet anomère de l'alcoxy) lorsqu'on passe de $-NR_2$ à $-X$ puis à $-NHCONHR$, puisque la constante de couplage observée s'affaiblit.

Cette variation reflète celle des énergies conformationnelles A correspondantes :

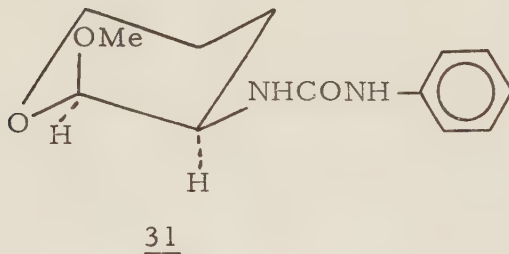
Pour $-N(CH_3)_2$	$A = 2,1$ Kcal/mole (40b)
$-Cl$	$A \sim 0,5$ Kcal/mole (40b) (42).

On peut donc prévoir une valeur inférieure à 0,5 Kcal/mole pour l'énergie conformationnelle des substituants uréido et N'-phényl-uréido.

b) Méthoxy-2(N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne cis 31

La constante J_{2-3} ne doit pas dépendre de la nature du solvant utilisé car la molécule ne se trouve que dans une seule conformation favorisée à la fois par effet anomère et par la situation équatoriale du substituant N'-phényl-uréido.

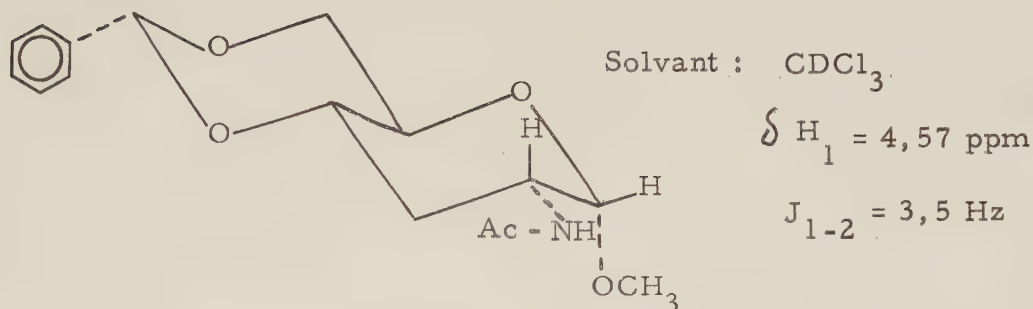
Ceci explique la forte proportion d'isomère cis dans le mélange des deux isomères 29 et 31 (75 % à $\pm$ 5 %).



La valeur de la constante de couplage dans CDCl_3 correspond tout à fait à celles observées dans le même solvant (3,5 - 3,7 Hz) pour des acétamido-2 désoxy-2 glucosides de même structure au niveau des carbones 1 et 2 (66) (39) (69) (70).

Le déplacement chimique du proton anomère H_2 correspond à une situation plus équatoriale que celle du proton H_2 de l'isomère trans 29, qui apparait à champ plus fort (voir tableau VII).

La structure de cet isomère 31 est identique à celle d'un pyranose bloqué par un groupement benzyldène (70).



En conclusion, la RMN s'est révélée être une méthode de choix dans l'attribution des structures d'alcoxy-2 tétrahydropyrannes. Ceux-ci ont une structure trans résultant de l'ouverture de l'intermédiaire épimine 26 sous l'action d'un ion alcoolate. L'équilibration dans le méthanol en présence d'acide paratoluène sulfonique conduit à un mélange où l'isomère cis est prépondérant.

2-1-2- Interprétation des résultats

La déchlorhydratation des urées 4 et 6 ne passe pas par une substitution nucléophile préalable au niveau de l'atome de chlore. Il y a en effet, transposition du substituant azoté de la position 2 à la position 3.

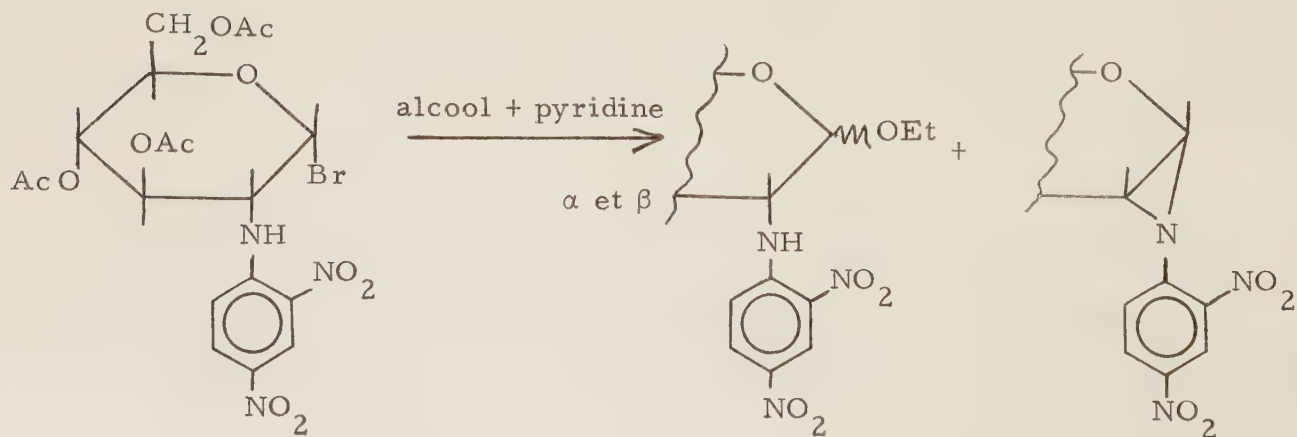
La structure des urées 29 et 30 où la substitution aromatique se retrouve sur l'atome d'azote le plus éloigné de l'hétéroatome d'oxygène intracyclique, permet d'éliminer d'emblée, l'intermédiaire de type imidazolidone-2 qui s'ouvrirait sous l'action d'un ion alcoolate.

L'atome d'azote le plus proche du cycle présente donc dans les urées de départ, un pouvoir nucléophile supérieur au second, substitué ou non ($R = H, C_6H_5$).

Il est donc logique d'admettre que la réaction passe par un intermédiaire épammonium s'ouvrant sous l'action d'un agent fortement nucléophile, à savoir l'ion alcoolate. Nous n'avons pas observé, même dans le cas de la potasse hydroalcoolique, la formation d'hydroxy-2 uréido-3 ou (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranes. Le paragraphe 2-2 indiquera un comportement particulier de la potasse aqueuse qui ne conduit pas au même type de composés.

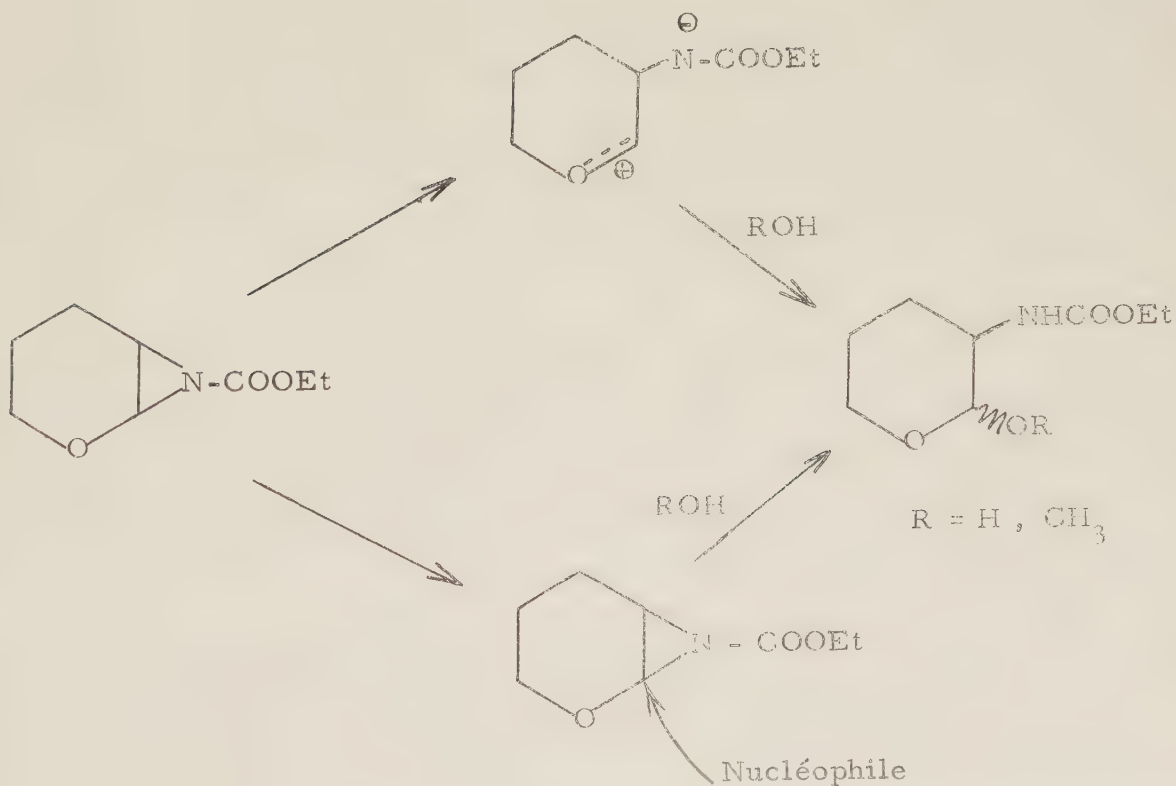
L'ion épammonium perd vraisemblablement un proton pour donner le N-carbamoyl- ou N-phényl-carbamoyl-épimino-2,3 tétrahydropyranne 26.

Ce dernier n'a pu être mis en évidence, alors que LLOYD et ROBERTS (60) isolent, au cours d'une réaction de KOENIGS-KNORR fournissant les α -et β -D-éthyl glucosides à partir du bromo-1 α -D- glucose correspondant, un produit secondaire de structure voisine en très faible rendement (de 1 à 3 %).

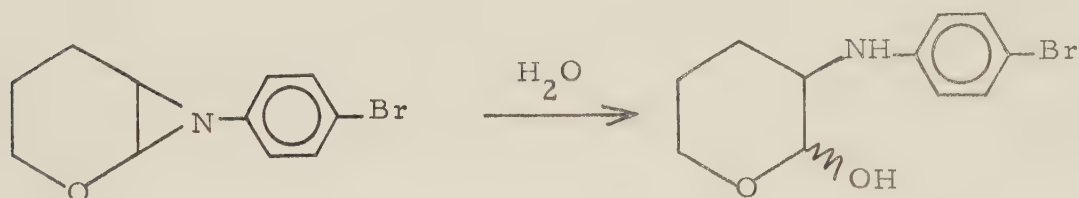


Cependant, BROWN et EDWARDS (61) ont montré que le (N-éthoxy carbonyl-épimino)-2,3 tétrahydropyranne, obtenu par voie photochimique, subissait dans l'eau et le méthanol, une ouverture facile en hydroxy-2 et méthoxy-2(N-éthoxy carbonyl-amino)-3 tétrahydropyrans.

Ces auteurs évoquent une substitution SN_1 sur un zwitterion ou une substitution SN_2 sur le carbone le plus déficitaire en électrons de l'épimine.

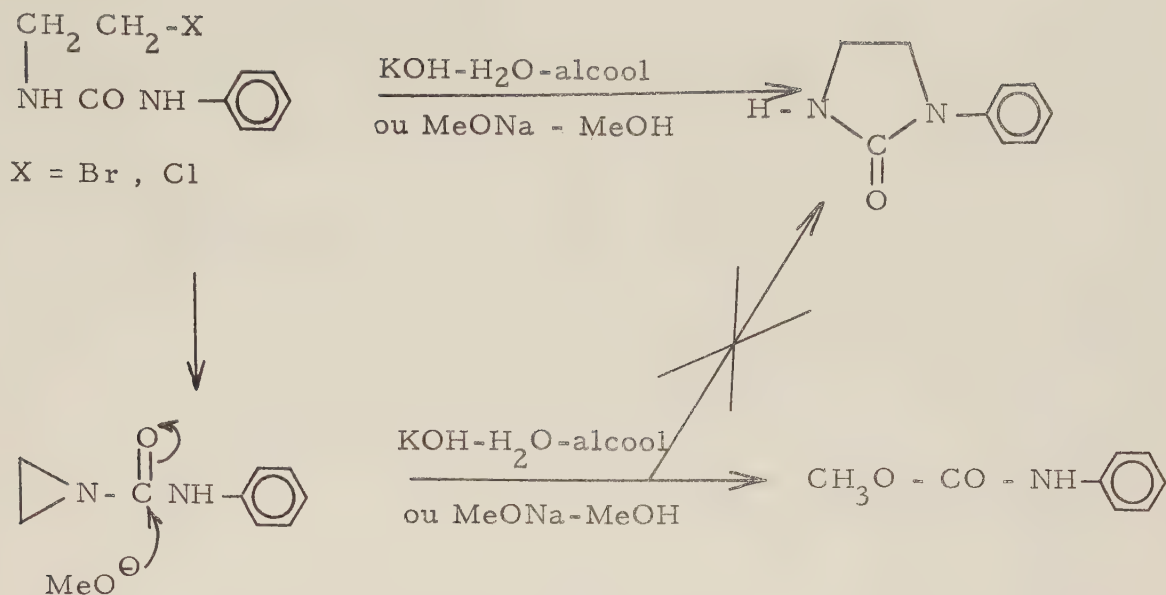


SCHEINER (62) signale aussi une hydrolyse facile à température ambiante d'une épimine de structure voisine.



L'ouverture de l'épimine 26 procède de la même façon sous l'action de l'ion alcoolate présent en large excès dans le milieu. L'obtention des seuls composés d'ouverture trans semble prouver que la réaction s'accompagne d'une inversion de configuration (SN_2) et qu'elle ne passe pas par l'attaque d'un zwitterion intermédiaire qui fournirait un mélange d'isomères.

BAKER et NEILSON (52a) montrent que la N-(phényl-carbamoyl)-aziridine, qui se réarrange sous l'action de l'ion iodure (59), est hydrolysée par le méthylate de sodium. La possibilité d'en faire un intermédiaire dans la préparation d'imidazolidones-2 se trouve donc éliminée.



La différence entre ces observations et les résultats obtenus dans le cas des épimino-2,3 tétrahydropyranes confirme le déficit électronique au niveau du carbone 2 dans ces composés.

L'ouverture d'épimines, comme celle des époxydes, conduit à des dérivés de structure trans, ce qui est vérifié dans notre cas, pour les urées 27, 28, 29 et 30.

Les intermédiaires épammonium interviennent dans la participation des groupements vicinaux à des cyclisations ou transpositions dans le domaine des sucres (63).

2-2 DESHYDROHALOGENATION par la POTASSE AQUEUSE

En vue d'éviter l'addition des alcoolates sur les halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyranes, divers traitements par la potasse aqueuse ont été tentés.

Les essais de déshydrohalogénéation du chloro-3 uréido-2 tétrahydropyranne 4 réalisés avec une dispersion toluénique de sodium ou dans l'eau en présence de résine échangeuse Amberlite IR A 400 ($\text{OH}^\ominus$) se sont soldés par un échec ; de même, l'emploi de potasse en solution glycolique ou en dispersion dans le tétrahydrofur n'a fourni aucun résultat.

La potasse aqueuse, par contre, a permis d'accéder à de nouveaux produits selon la concentration de la base utilisée.

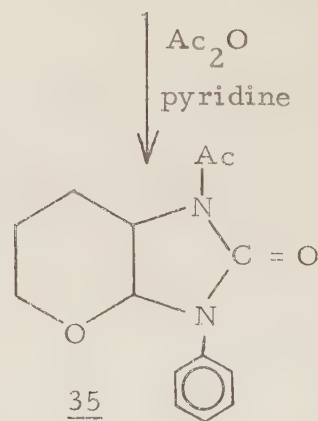
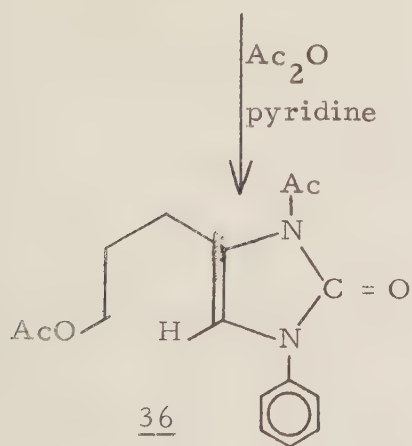
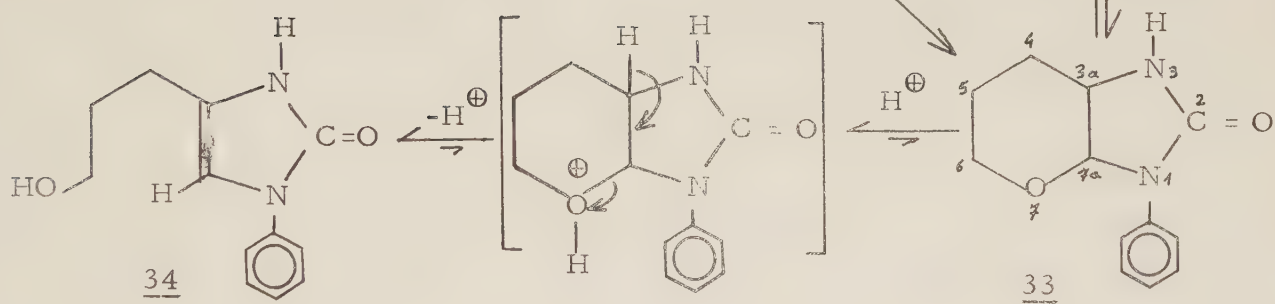
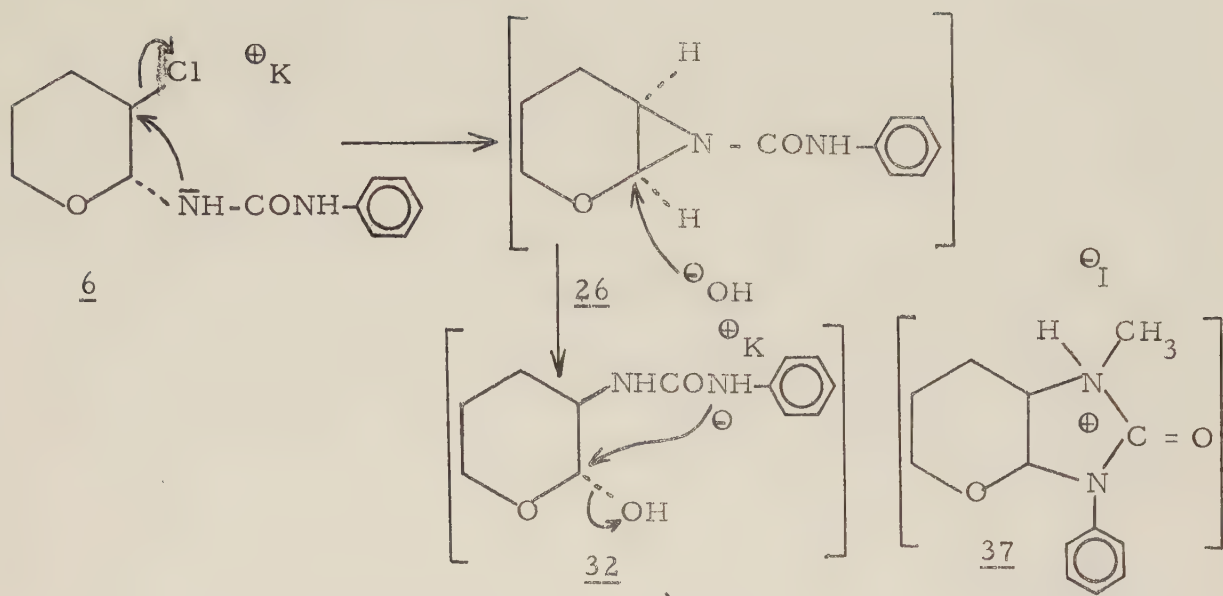
2-2-1- Potasse aqueuse 0,5 N

La déchlorhydratation du chloro-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne 6 par la potasse aqueuse 0,5 N au reflux, conduit à un composé cristallisé 33, obtenu en rendement moyen (36 %), correspondant à une urée cyclique.

Dans les mêmes conditions, l'urée 4 n'a fourni que des goudrons non identifiés.

Le composé 33 isolé, est la phényl-1 tétrahydropyranno- [3,2 -d] imidazolidone-2 caractérisée par son acétate 35.

Le traitement acide du dérivé 33 donne par ouverture de cycle, la phényl-1 (hydroxy-3 propyl)-4 imidazolone-2 34 et par acétylation, la phényl-1 acétyl-3 (acétoxy-3 propyl)-4 imidazolone-2 36.



A - Structure

Les produits formés ont une analyse centésimale qui confirme la déchlorhydratation de l'uréide initial 6.

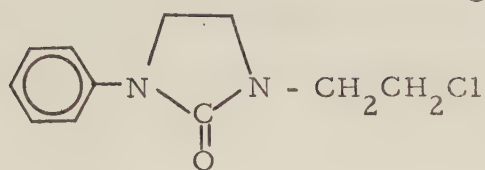
Un dosage potentiométrique de l'urée 33 selon la méthode d'ALBERT et SERJEANT (73), utilisée par GONZALEZ et JACQUIER (74) à propos d'azoles, fournit une courbe qui ne présente aucun point d'inflexion. La méthode n'est donc pas applicable car la base considérée est trop faible.

a) IR :

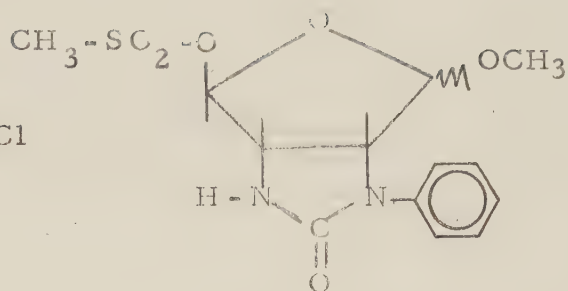
En infrarouge, il semble que la fréquence d'absorption de la liaison C = O d'imidazolidones-2 soit assez variable. Alors que l'éthylène-urée ou ses dérivés non substitués sur l'azote absorbent à 1660 cm^{-1} , une ou deux substitutions aliphatiques sur l'azote peuvent monter cette fréquence à 1680 cm^{-1} (75) (76).

Les imidazolidones-2 N-aryl ou alkaryl substituées présentent des absorptions à des fréquences plus élevées.

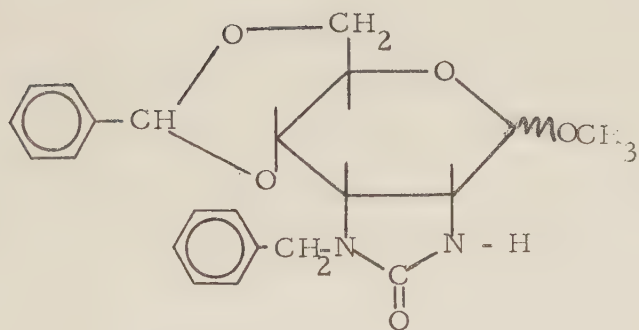
La méthyl-1 dihydroxy-4,5 hydroxy méthyl-6 tétrahydropyranno [3,2-d] imidazolidone-2 absorbe à 1660 cm^{-1} (l'absence de bande correspondant à l'absorption amide II dans la région 1500 - 1600 est également signalée) (78).



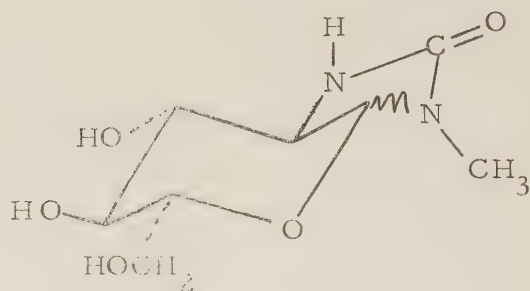
γ (C = O) 1685 cm^{-1}
Réf. (77)



γ (C=O) 1725 cm^{-1} (épaule à 1680)
Réf. (53)



γ (C = O) $1690 - 1655 \text{ cm}^{-1}$
Réf. (52b)



γ (C = O) 1660 cm^{-1}
Réf. (78)

Le spectre de l'urée cyclique 33 présente un doublet (1725 - 1675) et aucune absorption dans la région 1500 - 1600 , ce qui confirme la structure proposée.

Les imidazolones-2 présentent une vibration $\nu(\text{C} = \text{O})$ voisine de 1680 cm^{-1} et des vibrations $\nu(\text{C} = \text{C})$ du cycle d'ordre 5 voisines de 1640 cm^{-1} (79).

Le spectre de l'imidazolone-2 34 présente une bande large centrée à 1660 cm^{-1} . D'autre part, l'étendue du massif correspondant aux vibrations de valence de N-H et O-H (de 3500 à 2500) laisse supposer la présence de dimères tels que ceux observés par SOHAR et coll. (80).

En ce qui concerne les N-acétyl imidazolidones-2, les vibrations de fréquences les plus élevées ont été attribuées aux absorptions du carbonyle du cycle (de 1750 à 1760) et les plus basses aux carbonyles des groupements acétyles (de 1700 à 1650) (75).

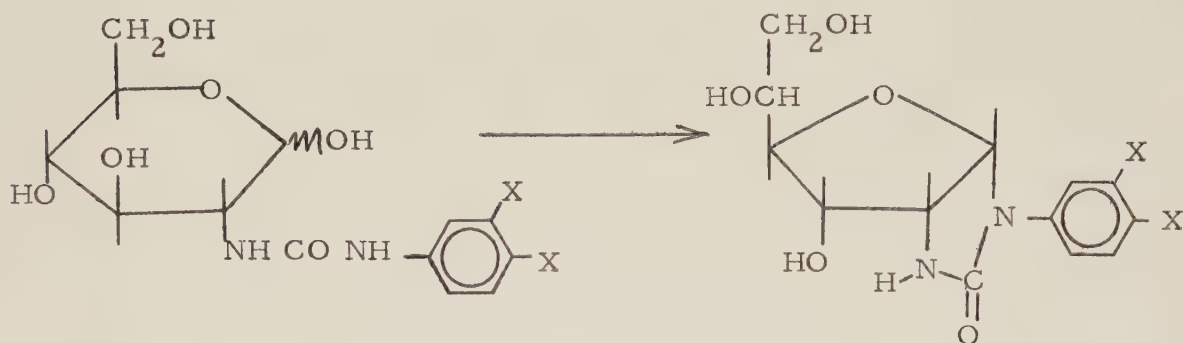
On observe effectivement dans le spectre de l'acétate 35, une absorption à 1730 ($\text{C} = \text{O}$ du cycle) et une autre à 1670 (CO de $\text{CH}_3\text{CON} -$).

Le spectre IR de 36 n'a pas été tracé car cet isomère n'a pas été séparé du mélange de 35 et 36.

b) RMN

La résonance magnétique nucléaire nous est apparue comme une méthode particulièrement efficace pour l'étude de la structure des produits obtenus, bien qu'aucun spectre de tétrahydropyranno [3,2-d] imidazolidone-2 n'ait été rencontré.

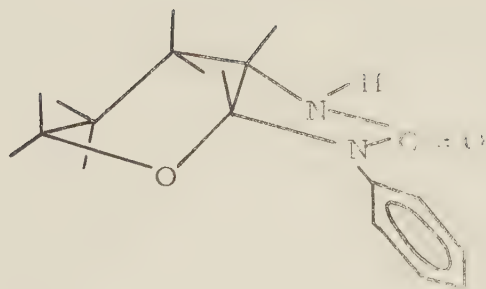
En effet MOREL et coll. (81), en utilisant cette méthode spectrale se sont aperçus que les produits décrits dans une publication antérieure présentaient une structure furannique et non pyrannique comme ils l'avaient d'abord affirmé.



Il est intéressant de remarquer que la RMN a permis à ROBERTS (75) de prouver l'absence de forme énolique dans les éthylène-urées.

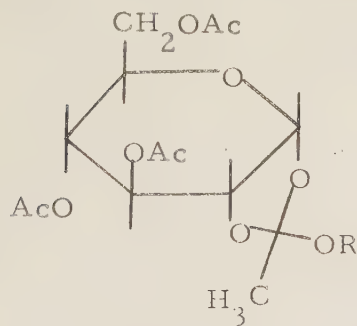
Le spectre de l'urée cyclique 33 présente un doublet à 5,48 ppm (de 5,7 à 5,6 ppm pour des protons d'environnement semblable (82)) attribué au proton anomère H_{7a} , couplé avec H_{3a} ($J_{H_{7a} - H_{3a}} = 5,5 \text{ Hz}$) . Ceci correspond approximativement à un angle dièdre de 35° (38) , ce qu'on observe effectivement grâce aux modèles de DREIDING.

Cette valeur de la constante de couplage entre les protons de jonction est compatible avec une fusion de cycle cis . JULLIEN (83) observe une constante de 3,8 à 4,0 Hz (trans) ou de 5,2 à 6,0 Hz (cis) pour des indano [1,2 -b] tétrahydropyrannes.



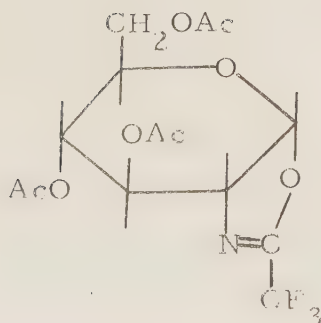
33

La constante de couplage J_{72-32} passe à 7,4 Hz dans l'acétate 35, ce qui correspond à un angle dièdre réduit à 5 ou 6° environ : le cycle d'ordre 5 est devenu presque plan. Ceci correspond approximativement à la différence observée entre des cycles d'ordre 5 saturé et insaturé :



J_{1-2} en Hz dans CDCl_3 Référence

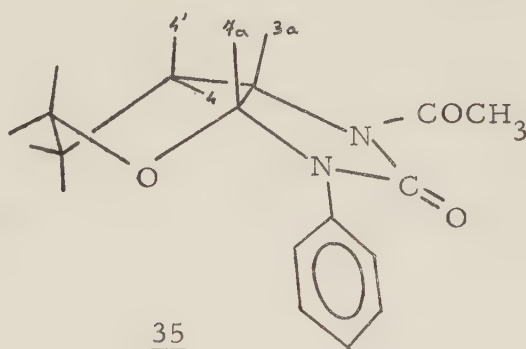
4,0 (84)



7,5 (85)

La largeur du signal de H_{3a} pour le dérivé N-acétylé 35 fournit, après déduction de la constante J_{7a-3a} , une valeur de 9,4 Hz comme somme des constantes J_{3a-4} et $J_{3a-4'}$ excluant donc une situation axiale ou pseudo-axiale pour ce proton.

Le cycle pyranique doit donc se trouver dans une conformation proche de la demi-chaise.



Le déplacement chimique de H_{3a} subit une augmentation de 0,7 ppm quand on passe de 33 à son acétate 35. Ce résultat, habituel pour des structures bicycliques voisines (86) (81), constitue une preuve de la proximité de la fonction NH acétylée et du proton H_{3a} (le déplacement chimique de H_{7a} ne varie que de 0,23 ppm).

Les spectres des imidazolones-2 34 et 36 présentent un proton éthylénique en singulet respectivement à 6,37 et 6,95 ppm, en accord avec les observations de PETERSEN (87).

En outre, on n'observe plus dans la région 3,5 - 4 ppm le massif des deux protons H_6 et H_6' , mais un triplet correspondant au méthylène adjacent à la fonction alcool primaire.

De plus l'acétate 36, dont le spectre a été déduit de celui du mélange (35 + 36), présente deux singulets méthyles différents à 2,45 (CH_3CON-) et 2,00 ppm (CH_3COO-), alors que l'acétate 35 n'en montre qu'un à 2,42 ppm (CH_3CON-).

c) UV

Le spectre ultraviolet de ce même composé 33 présente deux maxima d'absorption. Toutefois, PICARD et Mac KAY (88) ont montré que cette technique ne permet pas de distinguer les structures d'imidazolidone-2 et de Δ^2 oxazoline.

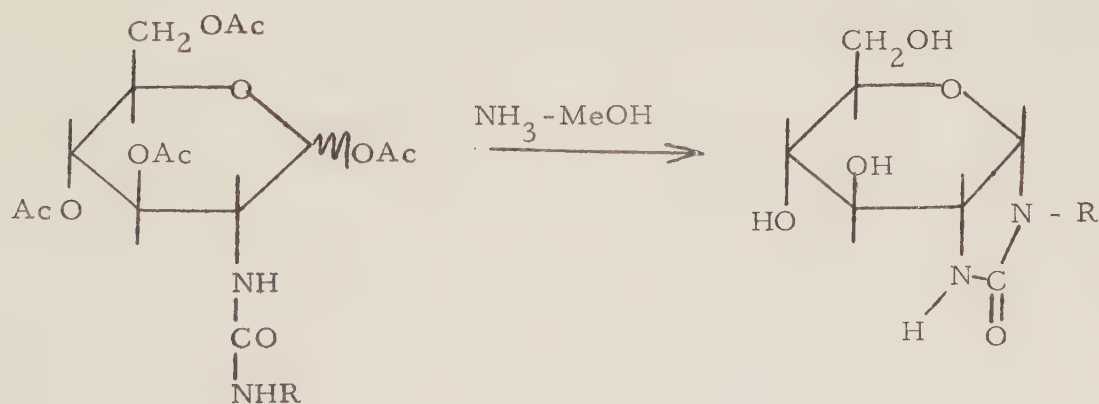
d) Spectrométrie de masse

Le spectre de masse du composé 33 confirme la masse moléculaire et la présence de l'urée cyclique ($m/e = 218$ [100], $m/e = 160$ [88]) correspondant à la rupture des liaisons $O-C_2$ et C_2-C_3 (78). L'absence de pic à $m/e = 136$ ($C_6H_5-NHCONH_2$) doit prouver la structure cyclique, ainsi que les fragments correspondants à l'imidazolidone-2 (87).

-B- Interprétation des résultats

La réaction passe vraisemblablement par l'intermédiaire épimino-2,3 tétrahydropyranne 26, décrit au paragraphe précédent (2-1-1), qui s'ouvre sous l'action de l'agent nucléophile présent dans le milieu, c'est à dire l'ion hydroxyle, pour donner l'hydroxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne 32 trans non isolé. Ce dernier subit une substitution nucléophile interne sur le carbone anomère C₂, due à l'azote portant la substitution aromatique, éventuellement sous forme de sel de potassium, en raison de la plus grande labilité du substituant hydroxyle de 32 par rapport au chlore de 6.

Cette réaction est à rapprocher des cyclisations qui interviennent pour des aryl-ou alkyl-urées dérivées de sucres acétylés lors de la désacétylation de ceux-ci par l'ammoniac dans le méthanol.



R = Me Réf. (71)

R =  Réf. (72).

Etant donné le schéma proposé, la fusion de cycle du seul isomère 33 observé, est vraisemblablement cis .

L'urée cyclique obtenue s'ouvre facilement en milieu acide. L'apparition dans le spectre de RMN, d'un proton éthylénique et d'un groupe méthylène en triplet très net, nous fait conclure à l'ouverture du cycle pyrannique par protonation de l'oxygène du cycle pour aboutir à la phényl-1 (hydroxy-3 propyl)-4 Δ 4 imidazolone-2 34 .

L'acétylation en milieu acide (pyridine-Ac₂O - AcOH) du composé 33 conduit à un mélange de deux acétates 35 et 36 . L'isomère 35 a été préparé par acétylation dans un mélange (pyridine - Ac₂O) et chromatographie sur gel de silice du produit obtenu.

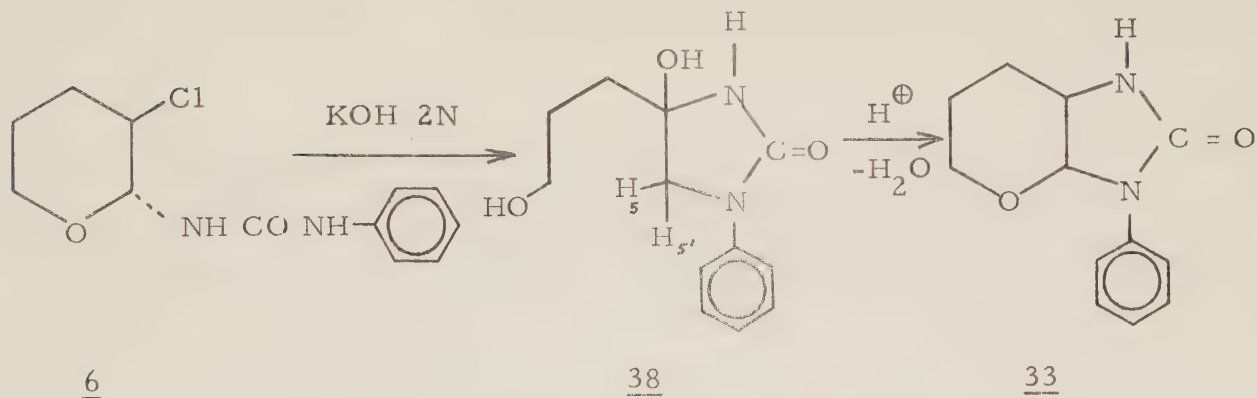
La méthylation mise en oeuvre selon un mode opératoire décrit à propos d'amino-2 Δ 2 oxazolines (24) conduit à un iodo-méthylate 37, non isolé, qu'un traitement par la soude décompose pour restituer l'urée cyclique de départ 33 .

L'hydrolyse acide de 33 dans l'acide sulfurique à 60 %, selon un mode de préparation de di-amines (20), conduit exclusivement à des polymères. Cette urée cyclique résiste mieux à la soude hydro-alcoolique puisqu'un chauffage en bombe acier à 170°C est nécessaire pour l'hydrolyser totalement. Cependant, aucun produit n'a pu être séparé des goudrons obtenus.

2-2-2 Potasse aqueuse 2N

La déchlorhydratation du chloro-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne 6 par la potasse aqueuse 2N au reflux a permis de séparer un nouveau composé cristallisé 38. L'urée cyclique 33 précédemment obtenue se forme également mais en proportion plus faible que dans une solution de potasse plus diluée. Une structure d'imidazolidone-2 a été attribuée au composé 38 en raison de son analyse centésimale et des données spectrales obtenues.

Le dérivé 38 est la phényl-1 hydroxy-4 (hydroxy-3 propyl)-4 imidazolidone-2 qui correspond à l'addition d'une molécule d'eau sur la liaison éthylénique de l'imidazolone-2 34.

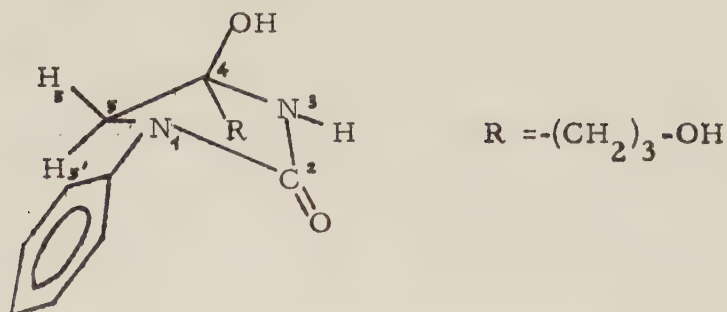


Par ailleurs, il faut noter que ce composé perd facilement une molécule d'eau ; ceci est vérifié en spectrométrie de masse où le pic moléculaire M^+ ($m/e = 236$) a une abondance minime ($\ll 1\%$) par rapport au pic $[\text{M} - 18]^+$ ($m/e = 218$).

Le reste du spectre reproduit sensiblement celui de l'urée cyclique 33 . En RMN, l'addition d'acide trifluoro-acétique à l'échantillon modifie le spectre de façon à le rendre superposable à celui de l'urée 33 en milieu acide ; la perte d'eau s'accompagne donc d'une hétérocyclisation en structure 33 .

Le spectre de RMN présente un triplet correspondant au proton hydroxylique d'un alcool primaire et deux doublets à 5,20 et 6,45 ppm , couplés avec une constante de 7,9 Hz, attribués à H_5 et $H_{5'}$. Ces protons géminés présentent des déplacements chimiques très différents en raison de la proximité du noyau aromatique et de l'alcool tertiaire (système AB) . En effet, l'étude d'un modèle de DREIDING permet, grâce au diagramme de JOHNSON et BOVEY (89) d'évaluer l'influence que peut avoir le noyau benzénique . Le proton H_5 , se trouve dans une région qui correspond à un déblindage , alors que $H_{5'}$ ne se trouve pratiquement pas influencé.

A cet effet, vient s'ajouter l'influence de l'anisotropie magnétique du groupement hydroxyle porté par le carbone 4 qui, en raison des angles dièdres voisins de 0° et 120° entre les liaisons $C_4 - O$ et $C_5 - H_5$ d'une part, $C_5 - H_{5'}$ d'autre part, blinde le proton H_5 et déblinde le proton $H_{5'}$, accentuant encore l'écart des déplacements chimiques entre les doublets correspondants (90) .



38

De tels protons géminés donnant un système AB, ou la partie AB d'un système ABX (AM et presque AX dans notre cas), ont déjà été rencontrés à propos de la benzylamino-2 hydroxy-4 ou 5 Δ 2 oxazoline (91a), de l'anilino-2 hydroxy méthyl-4 méthyl-4 Δ 2 thiazoline (92) ou de la phényl-3 acétoxy-4 oxazolidone-2 (82).

Le spectre IR de l'urée cyclique 38 comporte les bandes caractéristiques des fonctions présentes et notamment une absorption du carbonyle à 1680 cm^{-1} en parfait accord avec les données bibliographiques citées au paragraphe précédent (2-2-1- B).

2-2-3- Conclusion

Les précédents résultats obtenus par traitements alcalins d'uréides β -halogénés, indiquent qu'une substitution sur un atome d'azote semble nécessaire pour qu'une cyclisation soit observée. C'est la conclusion à laquelle MOREL était arrivé dans sa première publication (93) consacrée aux produits de cyclisation de (N'-aryl-uréido)-2 désoxy-2 pyranoses.

Les seules tétrahydropyranno [3,2-d] imidazolidone-2 décrites sont substituées en position 1 par un groupe phényle pour le composé 33 et par un groupe méthyle pour celui préparé par JAHNKE et coll. (71) (78). Il est possible dans ce dernier cas, qu'une régression de cycle, semblable à celle des produits de MOREL (81), soit passée inaperçue. La stabilité de ces bicycles envers les acides et les bases, semble assez précaire.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION DES ALCOXY-2 UREIDO-3 ET

(N'- PHENYL-UREIDO)-3 TETRAHYDROPYRANNES

Mode opératoire général

Dans un ballon de 500 ml à trois tubulures (agitation mécanique, réfrigérant, ampoule de coulée), on place 250 ml d'alcool anhydre et 7 g de sodium décapé. L'urée β -halogénée (0,20 mole) est ajoutée en une seule portion. On porte au reflux 1 heure (dans le cas du méthanol, il est nécessaire d'ajouter 100 ml d'eau pour élever la température d'ébullition). La solution refroidie est diluée par 100 ml d'eau et l'alcool est évaporé sous vide. La solution aqueuse résultante, neutralisée, évaporée à sec sous vide, laisse un résidu qu'on extrait à l'alcool absolu. Le produit de réaction peut cristalliser à partir de cette solution ou nécessite une recristallisation dans un autre solvant.

Résultats

Les constantes physiques sont réunies dans le tableau VIII.

Les données spectrales figurent dans le tableau IX (RMN) et le tableau X (IR).

Tableau VIII

Constantes physiques



N°	R	R ⁰	Rdt (%)	Solides blancs F° (solvant)	CCM Eluant Rf	Formule	Analyse Calc. % C Tr.	H	N
<u>27</u> <u>trans</u>	H	CH ₃	37	147 - 8 (dioxanne)	Acétone 0,56	C ₇ H ₁₄ O ₃ N ₂	48,26 48,08	8,10 7,99	16,08 16,08
<u>28</u> <u>trans</u>	H	C ₂ H ₅	58	163 (dioxanne)	Acétone 0,47	C ₈ H ₁₆ O ₃ N ₂	51,05 51,03	8,57 8,61	14,88 14,79
<u>29</u> <u>trans</u>		CH ₃	82	150,5-151 dioxanne- hexane(3/1)	acétate d' éthyle - hexane (1/1) 0,49	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ N ₂	62,38 62,83	7,25 7,34	11,19 11,40
<u>30</u> <u>trans</u>		C ₂ H ₅	47	159 dioxanne- hexane (3/2)	acétate d' éthyle 0,85	C ₁₄ H ₂₀ O ₃ N ₂	63,61 63,24	7,63 7,78	10,60 10,59
<u>31</u> <u>cis</u>		CH ₃	75 x		acétate d' éthyle - hexane (1/1) 0,85 xx				

x Pourcentage dans le mélange (29 + 31) à l'équilibre.

xx Sur alumine Merck (l'isomère trans 29 se sépare mal. Rf = 0,75).

Tableau IX - RMN



N°	R	R'	δ_{H_2}	$J_{H_2H_3}$	δ_{NH}	J_{NH-H_3}	δ_{NH_2}	$\delta_{NH-C_6H_5}$	δ_{CH_3} - multi- plicité $J_{CH_3-CH_2}$
<u>27</u> <u>trans</u>	H	CH ₃	4,26	2,6	6,27	8,5	5,51		3,27 (s)
<u>28</u> <u>trans</u>	H	C ₂ H ₅	4,36	2,7	6,26	8,8	5,50		1,15 (t) 7 Hz
<u>29</u> <u>trans</u>		CH ₃	4,33	2,7	6,45	8,9		8,41	3,27 (s)
<u>30</u> <u>trans</u>		C ₂ H ₅	4,45	2,4	6,46	8,6		8,45	1,15 (t) 7 Hz
<u>31</u> * <u>cis</u>		CH ₃	4,54	3,1	6,07	8,6		8,57	3,32 (s)

* En mélange avec son isomère 29.

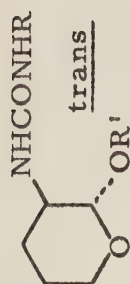


Tableau X

- IR

N° <u>trans</u>	ν (N-H) ν (N-H ₂)	ν (C = O) Amide I	ν (C = C) dans le plan	δ (NH) + ν (CN) Amide II	ν (C-O-C)	γ (CH)
<u>27</u>	3355 (F) 3295 (F)	1650 (F)		1550 (F)	1085 (F)	
<u>28</u>	3365 (F) 3200 (F)	1650 (F)		1545 (F)	1080 (F)	
<u>29</u>	3350 (F) large	1650 (F)	1600 (F) 1500 (F) 1440 (F)	1550 (F)	1045 (F) 1035 (F)	755 (F) 690 (m)
<u>30</u>	3340 (F) large	1640 (F)	1600 (F) 1500 (F) 1440 (F)	1550 (F)	1050 (m)	755 (F) 700 (m)

II - ACTION DE LA POTASSE AQUEUSE SUR LE CHLORO-3

(N¹-PHENYL-UREIDO)-2 TETRAHYDROPYRANNE 6

Phényl-1 tétrahydropyranno [3,2-d] imidazolidone-2 33

On porte 1 heure à l'ébullition 400 ml de potasse 0,5 N contenant 25,5 g d'urée 6 finement broyée. Le liquide est filtré chaud puis dilué par 400 ml d'eau. La solution obtenue est neutralisée par une solution diluée d'acide chlorhydrique et évaporée à sec sous vide. Le résidu est extrait à l'acétone et cette solution est diluée d'eau jusqu'à l'obtention de 300 ml d'un mélange eau-acétone (4 - 1). Cette solution, décolorée par traitement au noir SS et filtrée à chaud, laisse cristalliser 7,75 g de produit en aiguilles. Rendement : 36 %.

F = 174° (H₂O).

Analyse C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₂ :	Calc. % :	C 66,03	H 6,47	N 12,84
	Tr.	65,99	6,51	12,87.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle ; R_f = 0,69.

Masse

m/e	218 (M ⁺)	174	173	160	99	77	71	28	18
	(100)	(22)	(30)	(88)	(22)	(37)	(38)	(49)	(20).

RMN

7,35 (m, 5, aromatiques) ; 7,05 (s, 1, NH) ; 5,48 (d, 1, H_{7a}
 $J_{H_{7a}-H_{3a}} = 5,5 \text{ Hz}$) ; 3,61 (m, 3, H_{3a} et 2 H₆) ; 1,75 (m, 4, 2H₄ et 2H₅).

IR

ν (NH) 3260 (F) ; ν (C = O) 1725 (F) et 1675 (F) ; ν (C = C) dans le plan 1600 (F) 1500 (F) 1410 (F) ; ν (COC) 1055 (F) ; ν (CH) 765 (F) 695 (m).

UV (alcool 95°)

λ_{max} = 236 nm ; ϵ = 17900.

λ_{max} = 267 - 70 nm ; ϵ = 1400.

Phényl-1 (hydroxy-3 propyl)-4 imidazolone-2 34

On dissout 1,5 g de l'imidazolidone-2 33 dans 75 ml d'acide chlorhydrique 5N à température ordinaire. Après 2 heures, on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 10 N et neutralise un quart d'heure plus tard par une lessive de soude concentrée. Par passage en milieu nettement alcalin, un solide cristallise.

Lors de l'extraction à l'éther, ce solide passe en suspension dans la phase étherée que l'on filtre. Le solide lavé à l'éther et séché pèse 1,0 g.

Les tentatives de purification par recristallisation ou chromatographie sur colonne avec divers supports n'ont pas fourni de résultat ; on aboutit toujours à des mélanges de 33 et 34 en proportions variables.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle - acétone (1/1) ; Rf = 0,40 (pureté $\approx$ 95 %).

RMN

7,3 (m, 5 , aromatiques) ; 6,37 (s, 1, H₅) ; 4,16 (s, 2 , OH et NH)
3,47 (t, 2, CH₂O ; J = 6 Hz) ; 2,0 (m, 4, CH₂ - CH₂) .

IR

∨ (NH) et (OH) de 3500 à 3000 (F) ; ∨ (C = O) 1660 large (F) ;
∨ (C = C) dans le plan 1600 (F) 1500 (F) et 1390 (F).

Phényl-1 acétyl-3 tétrahydropyranno [3, 2-d] imidazolidone-2 35

Par acétylation de 1,5 g d'imidazolidone-2 33 dans
30 ml d'un mélange acétylant Ac₂O - pyridine (1/3) durant 10 heures
à reflux, refroidissement et hydrolyse par 300 ml d'eau, on obtient une
solution qu'on extrait à l'éther.

Après le traitement habituel des solutions étherées,
on recristallise le résidu obtenu dans 50 ml d'un mélange acétate d'éthyle-
hexane (1/1) pour séparer 0,5 g du composé de départ non acétylé.

Le produit résiduel est chromatographié sur colonne
(75 x 2) de silice (éluant : hexane -acétate d'éthyle (2/1)). Après avoir
élué 500 ml, on recueille 200 ml de solution que l'on évapore et qui
laissent un résidu fournissant par recristallisation dans l'hexane 0,5 g
de produit pur. Rendement : 30 %.

Prismes blancs. F = 73 ° (hexane).

Analyse C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₂	:	Calc. %	:	C	64,60	H	6,20	N	10,76
		Tr.	:		64,61		6,24		10,78.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle -hexane (1/3); Rf = 0,36.

RMN

7,35 (m, 5, aromatiques) ; 5,73 (d, 1, H_{7a}, J_{H_{7a}H_{3a}} = 7,4 Hz) ;
4,31 (m, 1, H_{3a}) ; 3,55 (t, 2, 2H₆, J = 6,5 Hz) ; 2,42 (s, 3, CH₃CON) ;
1,80 (m, 4, 2H₄ et 2H₅).

IR

∨ (C = O) cycle 1730 (F) ; ∨ (C = O) CH₃CON 1670 (F) ; ∨ (C = C) dans
le plan 1600 (F) 1500 (F) 1400 (F) ; ∨ (C-O-C) 1080 (m) ; γ(CH)
765 (F) 695 (m).

Phényl-1 acétyl-3 (acétoxy-3 propyl)-4 imidazolone-2 36

Ce composé a été obtenu en mélange avec l'acétate
35 lors de l'acétylation de l'imidazolidone-2 33 (1,5 g) dans 20 ml
d'anhydride acétique contenant 5 gouttes d'acide acétique pur. Après
6 heures de reflux et traitement habituel, on obtient un liquide vis-
queux incristallisable.

La RMN révèle 40 % de 36 et 60 % de 35.

RMN (après déduction du spectre de 35 de celui du mélange).

7,45 (m, 5, aromatiques) ; 6,95 (s, 1, H₅) ; 4,05 (t, 2, CH₂O ,
J = 6,5 Hz) ; 2,45 (s, 3, CH₃CON) ; 2,00 (s, 3, CH₃COO) ;
1,75 (m, 4, CH₂ - CH₂).

Phényl-1 hydroxy-4 (hydroxy-3 propyl)-4 imidazolidone-2 38

Par ébullition durant 1 heure de 8 ml de potasse aqueuse 2N contenant 2,0 g d'urée 6 finement broyée, filtration chaude et refroidissement, l'imidazolidone-2 38 cristallise (0,13 g). Après neutralisation du filtrat, évaporation à sec sous vide, extraction à l'alcool absolu du résidu et dilution par l'hexane de la solution obtenue, une deuxième cristallisation a lieu (0,15 g).

Rendement = 15 %.

Produit cristallisé blanc. F = 162 - 4° (H₂O).

Analyse C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂ :	Calc. % :	C 61,00	H 6,83	N 11,86
	Tr.	60,85	6,97	11,96.

CCM

Eluant : acétone ; Rf = 0,80.

Masse m/e

236 (M ⁺)	218	173	160	77	71	32	31	29	28	18
(Σ)	(8)	(3)	(8)	(6)	(4)	(72)	(88)	(37)	(100)	(52).

RMN

7,35 (m, 5 , aromatiques) ; 7,27 (s, 1, NH) ; 6,45 (d, 1, H₅ ,
 $J_{H_5'-H_5} = 7,9 \text{ Hz}$) ; 5,20 (d, 1, H₅ , $J_{H_5-H_5'} = 7,9 \text{ Hz}$) ;
 4,46 (t, 1 , CH₂OH , $J = 4,2 \text{ Hz}$) ; 3,4 (m, 3, CH₂O et OH tertiaire) ;
 1,5 (m, 4, CH₂ - CH₂).

IR

√ (NH) et (OH) 3230 (F) épaule à 3310 (F) ; √ (C = O) 1680 (F) ;
 √ (C = C) dans le plan 1600 (F) 1490 (F) 1445 (F) ; √ (CH) 765 (F) 700 (m).

TROISIEME CHAPITRE

3 - TRAITEMENT DES HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES

EN MILIEU NEUTRE ET HYDROLYSE ACIDE DES ALCOXY-2 UREIDO-3

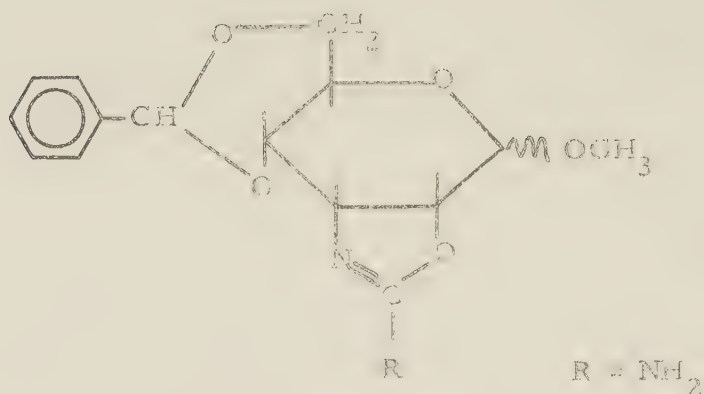
TETRAHYDROPYRANNES

Les N-(halogéno-2 éthyl)-urées se cyclisent en amino-2 Δ 2 oxazolines par simple chauffage dans l'eau à l'ébullition (94) (95).

En outre, les urées β -hydroxylées (24) , β -esters (54) ou β -acétaliques (55) sont susceptibles de se cycliser en milieu acide. Les amino-2 et anilino-2 tétraméthylène-4,5 Δ 2 oxazolines (29) et l'amino-2 tétraméthylène-4,5 oxazole (91b) sont parmi les rares dérivés de l'amino-2 oxazole fusionnés avec un cycle d'ordre 6.

Les oxazolines substituées en -2 dérivées des sucres sont obtenues par cyclisation d'alkyl ou arylcarbonyl-amino-pyrannoses, par substitution nucléophile de l'oxygène polarisé de la fonction amide secondaire sur un groupe fonctionnel voisin assez labile (hydroxyle, halogène, ester, alcoxy) (96a).

La seule amino-2 Δ 2 oxazoline de cette série a été synthétisée par BAKER et NEILSON (52b).



Les uréides β -halogénés et β -alcoxylés précédemment décrits, ont été engagés dans des réactions de cyclisation respectivement en milieu neutre et acide, en vue de fournir de nouveaux hétérocycles d'ordre 5 fusionnés.

3-1- TRAITEMENT des UREIDES β -HALOGENÉES en MILIEU NEUTRE

Les uréides β -halogénés ont été successivement traités :

- par ébullition dans l'eau
- par une solution hydroalcoolique de sel d'argent.

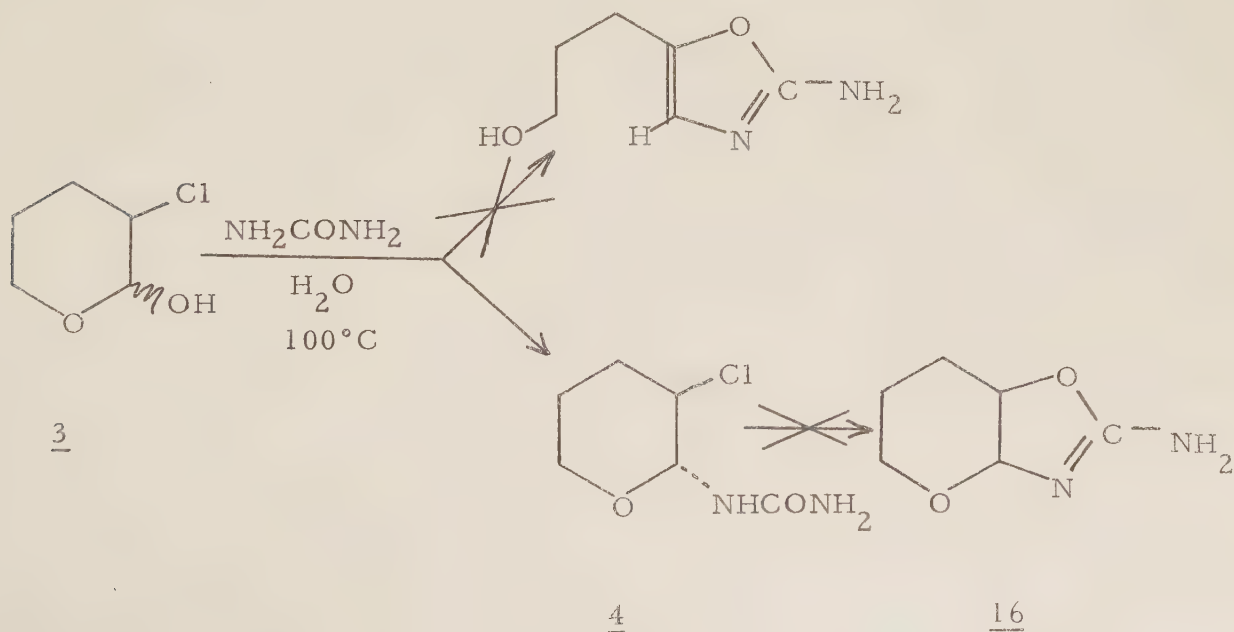
3-1-1 - Ebullition dans l'eau

Les halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyranes, plus solubles que leurs homologues N'-phénylés, ont été préférentiellement utilisés dans les réactions d'hétérocyclisation.

Il était possible d'envisager une cyclisation de ces dérivés en amino-2 oxazoles comme l'indiquait un précédent brevet (21) pour des composés tétrahydrofuranniques disubstitués en -2, 3. Les urées β -iodées conduisent, selon BIRCKENBACH et LINHARD (29), à des cyclisations en amino-2 Δ^2 oxazolines.

Cependant, les traitements par ébullition dans l'eau des halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyranes ne donnent pas la cyclisation attendue en amino-2 Δ^2 oxazoline 16, mais des réactions de décomposition accompagnées de dégagement d'iode en ce qui concerne l'uréide β -iodé 20.

Les cyclisations directes par action de l'urée sur la chlorhydrine 3 ne sont pas observées. Seule la formation d'uréide β -chloré 4, avec de faibles rendements, a été mise en évidence.



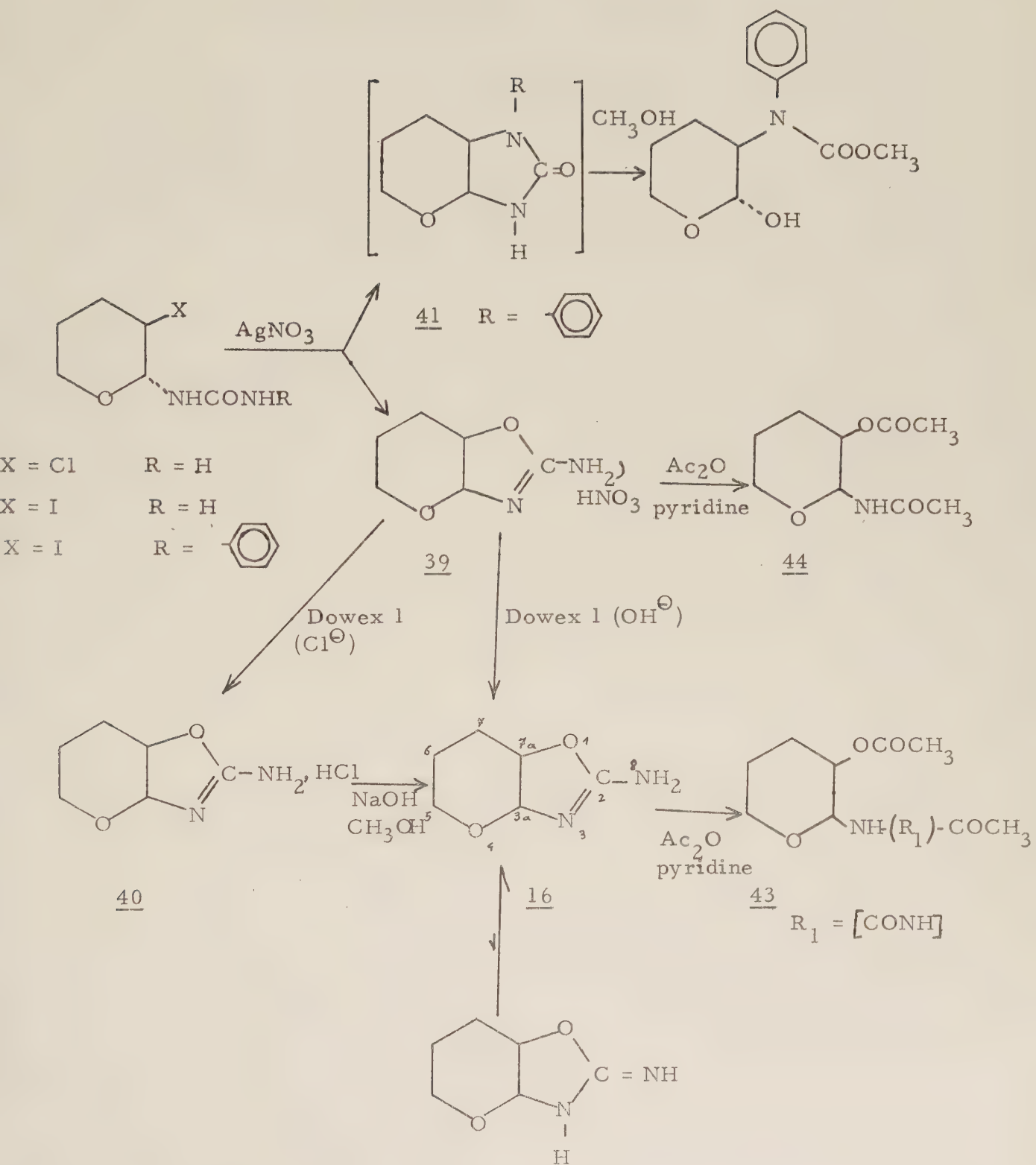
3-1-2- Emploi de sels d'argent

L'hétérocyclisation des uréides β -halogénés semble se différencier d'après la nature du substituant de l'azote (R = H , C₆H₅).

Par traitement au nitrate d'argent, les halogéno-3 uréido-2 tétrahydropyrannes (R = H) conduisent au nitrate d'amino-2 tétrahydropyranno [2,3-d] Δ 2 oxazoline cis 39 , avec un bon rendement (72 %) lorsque l'halogène de l'uréide correspond à un atome d'iode (X = I).

Le passage sur une résine échangeuse d'anions (Dowex 1) permet d'obtenir la base libre correspondante 16 sans dégradation marquée de l'hétérocycle si l'on évite une résine trop alcaline (forme OH[⊖]) en l'utilisant sous forme Cl[⊖] qui permet ainsi la séparation intermédiaire du chlorhydrate 40 .

Par contre , les uréides N'-phénylés (R = C₆H₅ ; X = I) , traités dans les mêmes conditions, conduisent à un mélange beaucoup plus complexe dont l'un des constituants, obtenu en faible proportion, est l'hydroxy-2 (N-méthoxycarbonylanilino)-3 tétrahydropyranne trans 42 qui résulterait d'une méthanolyse de l'imidazolidone-2 intermédiaire 41 .

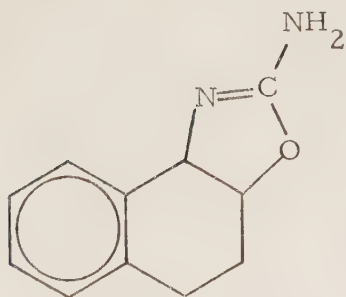


I - STRUCTURE des COMPOSES OBTENUS

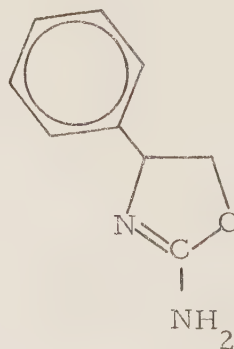
A) Amino-2 oxazoline 16 et ses dérivés

Les structures des composés résultant de l'hétérocyclisation des uréides β -halogénés tétrahydropyranniques sont déduites de leurs caractéristiques spectrales (IR, RMN, Spectrométrie de masse) et de leurs propriétés basiques.

En effet, le dérivé 16 présente une réaction basique en milieu aqueux ($pH = 9,4$ pour une solution 10^{-2} molaire). La constante K_b apparente, déterminée de la même façon que précédemment (pour l'urée 33, voir paragraphe 2-2-1 - A), est de $2,1 \times 10^{-5}$, intermédiaire entre celles de l'ammoniaque ($1,8 \times 10^{-5}$) et de la benzylamine ($2,4 \times 10^{-5}$). Le pK_a apparent de cette base 16 présente une valeur (7,65) voisine de celles d'amino-2 Δ 2 oxazolines connues (24).



$pK_a = 8,07$



$pK_a = 7,68$

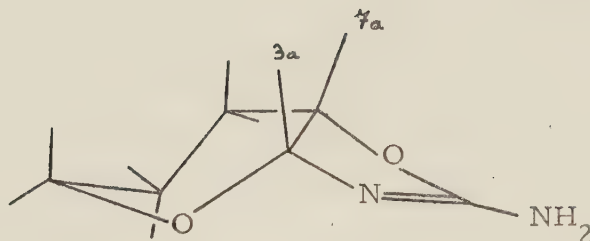
La structure d'amino-2 Δ 2 oxazoline 16 est préférée à celle d'imino-2 oxazolidine compte tenu des travaux de CARSON, POOS et ALMOND (97) qui, appliquant la méthode de deutériation partielle de KATRITZKY (98) à l'amino-2 diméthyl-4,5 Δ 2 oxazoline, observent une vibration de valence de NHD entre les vibrations symétrique et asymétrique de NH_2 .

L'absorption infrarouge observée à 1675 cm^{-1} avec un net épaulement à 1700 cm^{-1} est en accord avec les données spectrales d'amino-2 Δ 2 oxazolines non substituées sur l'azote (24) (97). Des fréquences d'absorption plus élevées sont obtenues pour les sels 39 et 40 en accord avec BELLAMY (45).

Enfin, en spectrométrie de masse, le pic de base du composé 16 correspond à l'amino-2 oxazole ($m/e = 84$) qui résulte de la rupture des liaisons $\text{O}-\text{C}_2$ et $\text{C}_3 - \text{C}_4$ du cycle tétrahydropyranique.

La résonance magnétique nucléaire permet de préciser la jonction de cycle cis de l'hétérocycle azoté.

En effet, le proton H_{3a} de la base 16 se présente sous forme de doublet à 5,07 ppm. La valeur de sa constante de couplage avec H_{7a} (5,7 Hz) est voisine de celle de l'urée 33 (5,5 Hz) mais reste intermédiaire entre celles des composés de référence déjà cités (voir paragraphe 2-2-1 - B et tableau XI).



16

La valeur de la constante de couplage

$J_{H_{3a}-H_{7a}}$ est nettement différente de celle observée récemment (99) pour une oxazoline fusionnée en position -2,3 d'un pyranose :

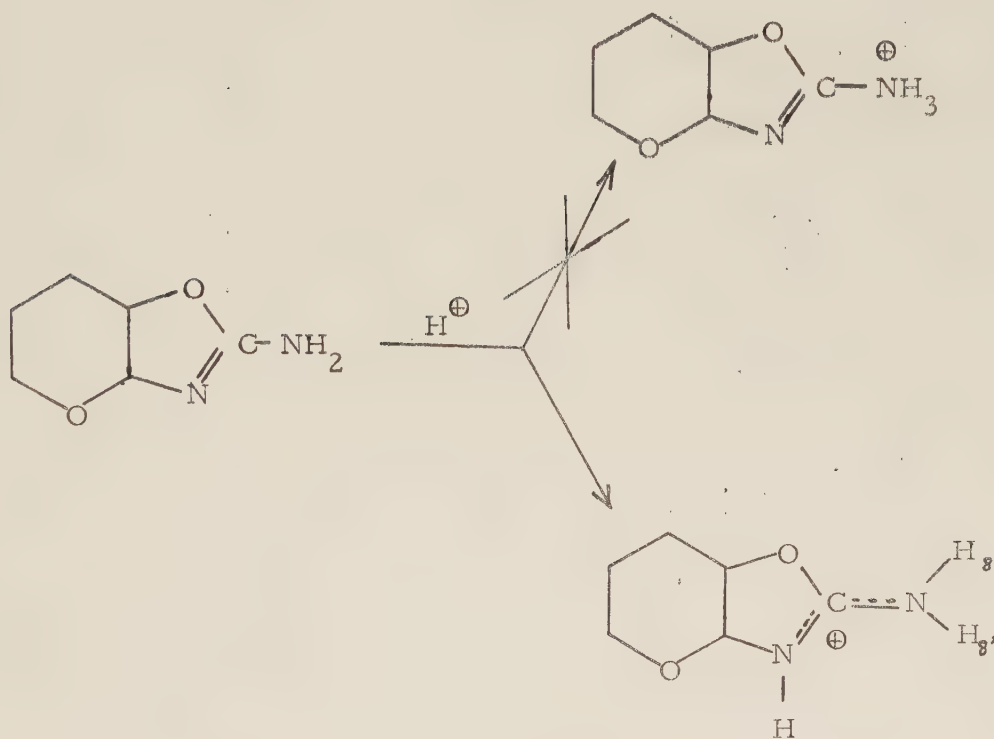
$J = 9,0 \text{ Hz}$ (voir tableau XI) . Le cycle oxazoline de ce composé est sans doute plus plan que celui de 16 , amenant le cycle pyranique à adopter une conformation demi-chaise.

La constante de couplage entre les protons de jonction de tels bicycles de fusion cis varie en sens inverse de la torsion du cycle pentagonal (voir tableau XI).

Les spectres des sels 39 et 40 ou de la base 16 en milieu acide, montrent que la constante $J_{H_{3a}-H_{7a}}$ passe de 5,7 à 4,8 Hz et que deux protons portés par l'azote apparaissent en singulets à des champs différents.

Ceci correspond à une protonation de l'azote du cycle car l'insaturation devient partiellement exocyclique , ce qui diminue le caractère plan du cycle oxazoline et se traduit par une augmentation de l'angle dièdre $H_{3a} C_{3a} C_{7a} H_{7a}$. Celui-ci passe alors de 15° à 40° environ (valeurs calculées d'après la relation de KARPLUS (38)) ce qu'on peut vérifier approximativement grâce aux modèles de DREIDING.

De plus, la partie du spectre correspondant aux protons portés par l'azote prouve que la libre rotation autour de la liaison C - NH₂ n'est plus possible : les protons H₈ et H_{8'} (9,75 et 9,55 ppm) occupent des positions différenciées par rapport au reste du cycle. Le proton H₃ n'a pas été décelé vraisemblablement en raison de la largeur du signal qu'il fournit.



Ces observations sont identiques à celles de BECKER, MILES et BRADLEY (100) à propos de l'amino-4 méthyl-1 pyrimidone-2 et de son chlorhydrate.

Tableau XI

Constantes de couplage entre les protons de jonction de
quelques hétéro-bicyclo [4, 3, 0] nonanes de fusion cis

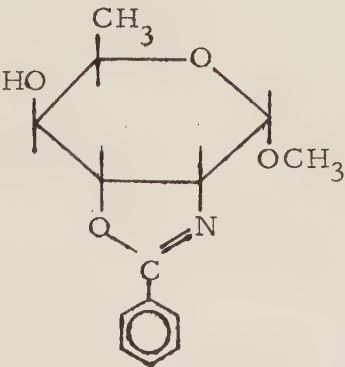
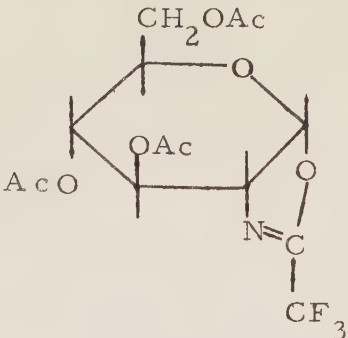
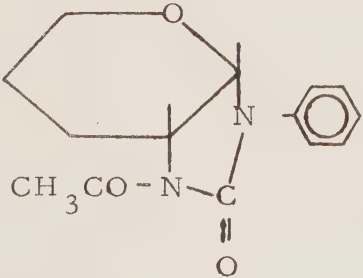
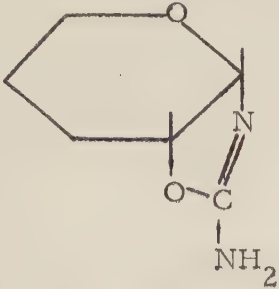
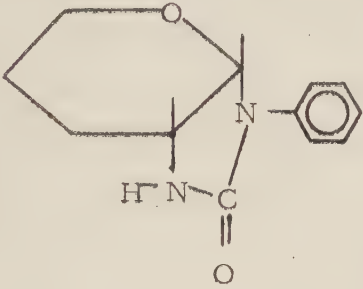
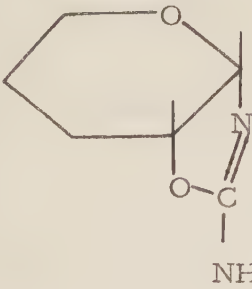
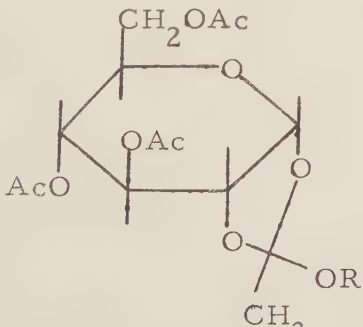
Composé	J en Hz	Référence
	9,0	(99)
	7,5	(85)
	7,4	

Tableau XI (suite)

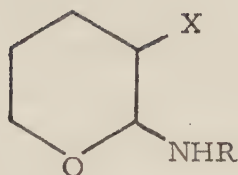
Composé	J en Hz	Référence
 <u>16</u>	5,7	
 <u>33</u>	5,5	
 <u>39 et 40</u> NH₂, HX	4,8	
 CH₂OAc OAc AcO OR CH₃	4,0	(84)

La fusion de cycle cis peut être également confirmée par voie chimique.

En effet, l'acétylation de la base 16 et de son nitrate 39 en présence de pyridine a fourni les dérivés diacétylés 43 et 44 respectivement.

En RMN, les déplacements chimiques des deux singulets relatifs aux groupes méthyles (2,14 et 1,87 ppm) du diacétate 43 ne permettent pas d'avancer une conclusion certaine quant à la structure de ce produit. Toutefois, la comparaison du signal du proton anomère H₂ de ces tétrahydropyrannes disubstitués en -2,3 avec ceux des uréides β-halogénés cis (voir paragraphe 1-2-1 - C) indique une configuration identique (voir tableau XII).

Tableau XII



RMN des protons anomères de tétrahydropyranes disubstitués en
-2,3 de structure cis

N°	X	R	δ_{H_2}	multi- plicité	$J_{H_2-H_3}$	J_{H_2-NH}
<u>8</u>	Cl	CONH- 	5,13	q	1,7	9,5
<u>44</u>	OCOCH ₃	COCH ₃	5,16	q	2,0	9,5
<u>43</u>	OCOCH ₃	-(R ₁)COCH ₃ x	5,17	q	2,1	8,7

x R₁ = [CONH]

B) Hydroxy-2 (N-méthoxy carbonyl-anilino)-3 tétrahydropyranne
trans 42

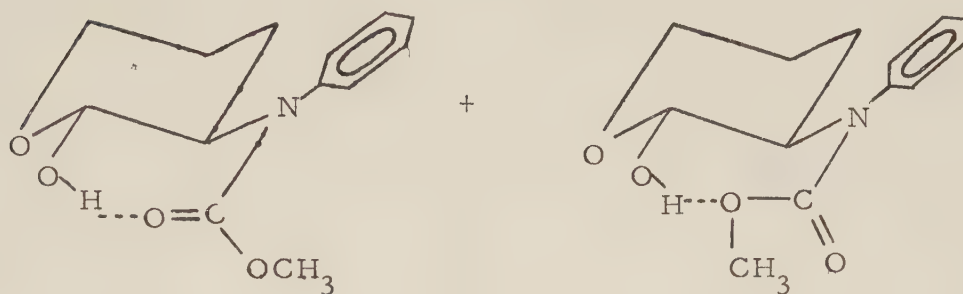
Dans les mêmes conditions que précédemment, le nitrate d'argent réagit avec l'uréide β -iodé 21 pour donner un mélange à partir duquel un solide a été séparé avec un rendement minime (4 %) par chromatographie du mélange conservé en solution méthanolique; ce solide correspond à l'hydroxy-2 (N-méthoxy carbonyl-anilino)-3 tétrahydropyranne trans 42.

Le spectre de RMN de ce carbamate β -hydroxylé 42 présente à 6,37 ppm le doublet du proton hydroxylique, disparaissant par addition d'acide trifluoroacétique, couplé avec le proton anomère H_2 ($J = 8,0$ Hz) . Ce dernier émerge en triplet d'un massif contenant également le proton H_3 (déblindé en raison de la présence du noyau aromatique et de l'hydroxyle en α) . Le déplacement chimique de ce proton anomère H_2 (4,72 ppm) est voisin de celui (4,49 ppm) du chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne trans 3 (1a) , dans le DMSO, et de celui (4,83 ppm) du pipéridino-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne trans (1b), dans la pyridine.

Les valeurs du déplacement chimique du proton anomère H_2 et de sa constante de couplage avec le proton H_3 ($J = 8,0$ Hz) montrent que le carbamate β -hydroxylé 42 présente une configuration trans à substituants préférentiellement diéquatoriaux. Ce spectre présente quelques analogies avec celui de l'hydroxy-2 (N-éthoxy carbonyl-amino)-3 tétrahydropyranne, décrit par BROWN et EDWARDS (61), où les protons H_2 (5,05 ppm) et H_3 (de 4,5 à 4,9 ppm) ont des déplacements chimiques très voisins.

De plus, le groupement méthyle du carbamate β -hydroxylé 42 apparait sous forme de deux singulets très proches (3,64 et 3,67 ppm) qui peuvent s'expliquer par deux conformations s-cis et s-trans .

Cette isomérisie ne serait due qu'à l'efficacité d'un pont hydrogène entre l'hydroxyle et le carbonyle d'une part, l'hydroxyle et le groupe méthoxy d'autre part, puisque le signal du groupe méthyle se rassemble en un singulet unique en milieu acide.



42

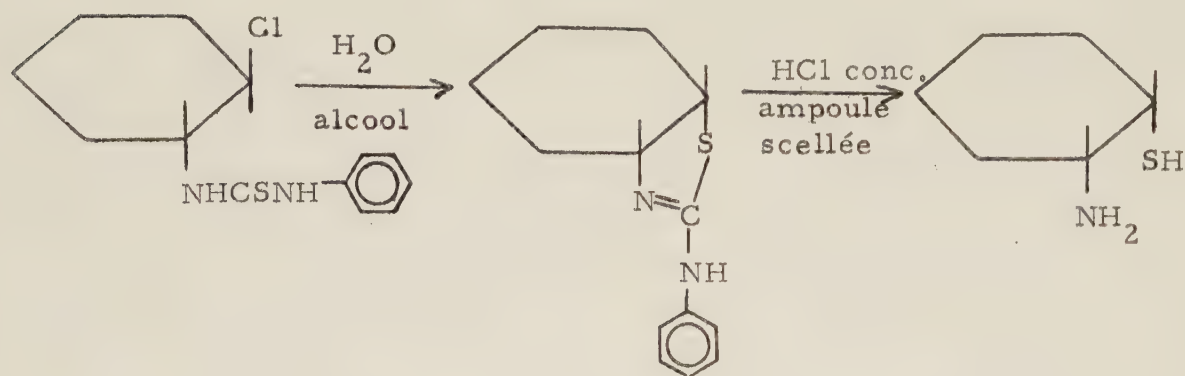
Le spectre infrarouge confirme les précédentes données RMN. En effet, la fine bande ν (OH) à 3380 cm^{-1} (largeur à mi-hauteur 30 cm^{-1}), qui ne disparaît pas par dilution, indique que l'alcool présente une liaison intramoléculaire.

II - INTERPRETATION des RESULTATS

La réaction de cyclisation de l'urée β -iodée 20 passe par une substitution nucléophile de l'oxygène du carbonyle polarisé sur le carbone 3 porteur de l'atome d'halogène, dont le départ est favorisé par la présence de cations $\text{Ag}^{\oplus}$ dans le milieu.

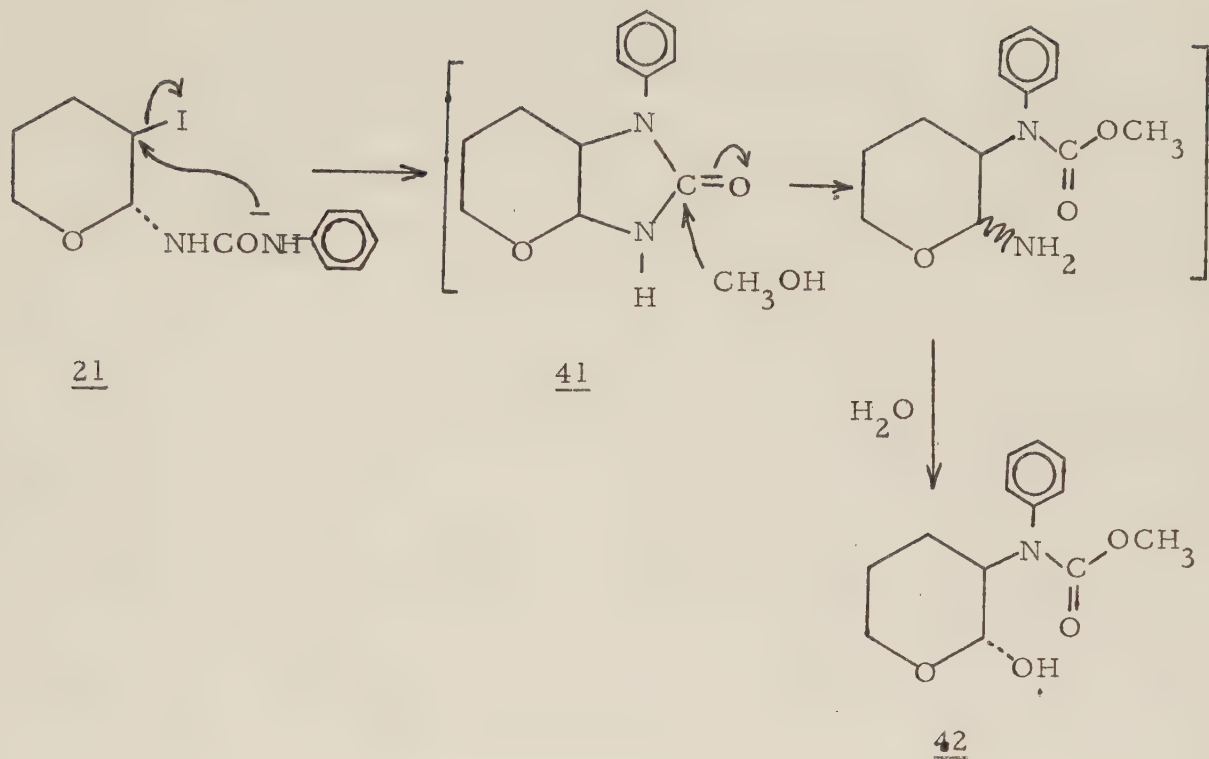
L'hétérocyclisation s'accompagne donc d'une inversion de configuration au niveau du carbone 3, ce qui conduit à partir d'une urée trans, à une fusion de cycle cis. Ceci est observé lors de la participation de groupements vicinaux à la formation de cycles oxazoline ou oxazolidine dans la série des sucres (96b).

Les travaux de SCOTT et MURPHY (101) sur des N'-phényl-thio-urées confirment cette stéréochimie.

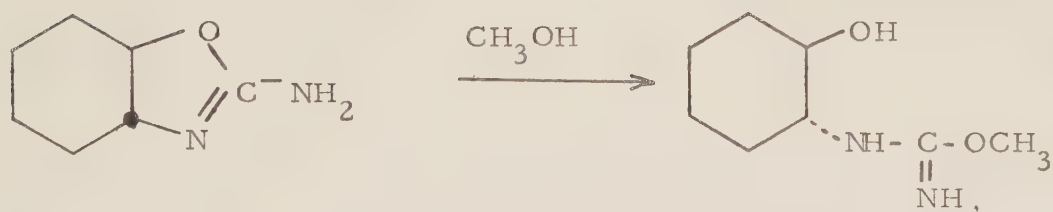


Dans notre cas, le substituant N'-phényl-uréido **provoque une réaction d'hétérocyclisation plus délicate à interpréter.** Le mélange complexe obtenu ne permet pas de préciser le mécanisme de formation des nouveaux composés qui n'ont pu être isolés.

Cependant, l'isolement en faible quantité du carbamate β -hydroxylé 42 laisse supposer une cyclisation éventuelle par l'atome d'azote substitué pour donner l'imidazolidone-2 41 intermédiaire. Celle-ci subirait alors une réaction d'ouverture sous l'action du méthanol.



Cette méthanolyse se rapprocherait de celle observée par POOS et coll. (30) à propos de l'amino-2 tétraméthylène-4,5 Δ 2 oxazoline trans.



En conclusion, les traitements des uréides β -halogénés en milieu neutre semblent montrer une hétérocyclisation par l'intermédiaire du groupe carbonyle polarisé de la fonction urée. Cette substitution provoque une inversion de configuration au niveau du carbone porteur de l'atome d'halogène, ce qui conduit à une fusion de cycle cis à partir d'uréides β -halogénés trans .

3-2- TRAITEMENTS ACIDES des ALCOXY-2 UREIDO-3 TETRAHYDROPYRANNES.

L'hydrolyse acide des glucosides permet de restituer l'hydroxyle anomère. Si le méthoxy-2 tétrahydropyranne s'hydrolyse à température ambiante (6a) , certains dérivés comportant un substituant azoté en α du groupe alcoxy, exigent des conditions d'hydrolyse assez difficiles.

LLOYD et EVANS (102) grâce à des travaux concernant des arylamino-2 désoxy-2 glucosides, confirment ce fait et mentionnent l'absence d'hydrolyse du groupement azoté. De plus, les composés de structure β présentant le groupe alcoxy en situation équatoriale, semblent plus réactifs.

Or, l'équilibre conformationnel des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes trans (voir paragraphe 2-1-1- a) est susceptible de se déplacer vers l'isomère le plus réactif, comportant le groupe alcoxy en position équatoriale. Il est donc possible de prévoir pour ces composés une hydrolyse relativement facile.

Divers agents acides ont été employés :

3-2-1- Acide para-toluène sulfonique dans le toluène

3-2-2- Acide chlorhydrique normal

3-2-3- Acide sulfurique demi-normal.

3-2-1- Acide para-toluène sulfonique dans le toluène

Par chauffage à reflux, puis abandon 48 heures à température ordinaire d'une solution d'éthoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne 30 dans le toluène contenant quelques cristaux d'acide para-toluène sulfonique, un mélange de produits a été obtenu. De ce mélange cristallise en faible rendement (3,5 %) un produit identifié grâce à ses données spectrales, correspondant à l'hydroxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne trans 45.

La RMN révèle un triplet à 4,70 ppm attribué au proton anomère H₂ couplé (8,6 Hz) avec un proton facilement échangeable fournissant un doublet à 6,27 ppm. Ces valeurs correspondent à celles observées dans le spectre du carbamate β-hydroxylé 42. La structure est donc trans et la valeur de la constante de couplage indique une participation limitée du conformère à substituants axiaux.

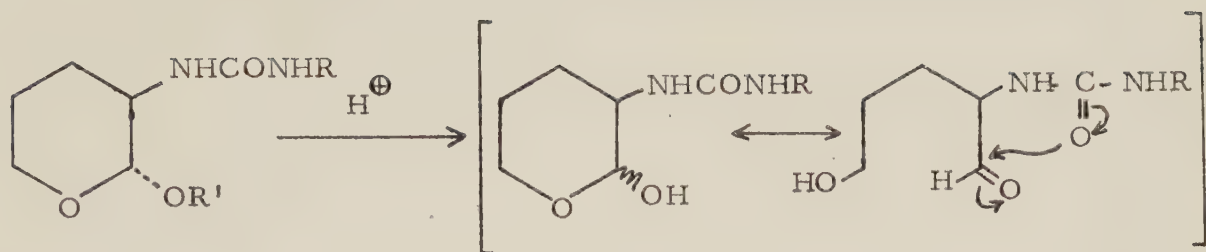
En IR, une bande à 3300 cm⁻¹ réunit les vibrations ν (N-H) et ν (OH). La région 1400 - 1650 cm⁻¹ comporte les bandes amide I, amide II et ν (C = C) caractérisant la substitution N'-phényl-uréido. La vibration ν (C-O-C) du cycle pyranique se trouve à 1070 cm⁻¹.

Toutefois, l'hydrolyse acide opérée dans ces conditions conduit à un mélange de produits difficilement isolables et l'urée β -hydroxylée 45 , séparée par cristallisation, ne représente qu'un des constituants de ce mélange.

3-2-2- Acide chlorhydrique normal

Les méthoxy-2 uréido-3 et (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyrannes trans 27 et 29 ont été hydrolysés dans l'acide chlorhydrique normal entre 60 et 80°C. Des produits cristallisés, correspondant aux amino-2 et anilino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazoles 46 et 47 , ont été obtenus en rendements moyens.

Leurs structures ont été déterminées grâce à leur analyse centésimale, à leurs données spectrales et à l'hydrogénation catalytique de l'un d'eux.

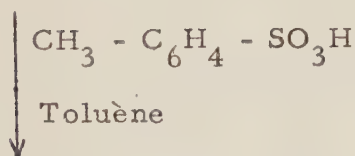


49

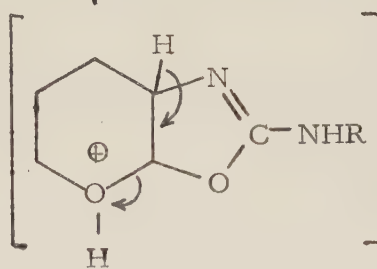
27 R = H R' = CH₃

29 R =  R' = CH₃

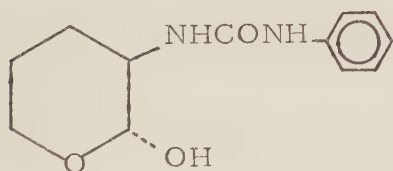
30 R =  R' = CH₂CH₃



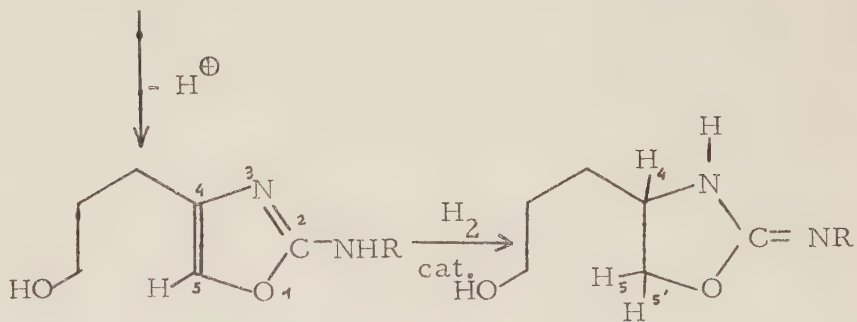
Mélange



50



45



46 R = H

48 R = H

47 R = 

I - STRUCTURE des AMINO-2 OXAZOLES 46 et 47

1) Résonance magnétique nucléaire

Les spectres des amino-2 oxazoles 46 et 47 ont en commun la présence d'un proton éthylénique dans la région 6 - 6,7 ppm montrant un couplage allylique (1,0 Hz). LOOP, MAY et BAGANZ (103) ont observé pour des structures voisines des protons éthyléniques à des champs aussi faibles que 7,3 - 7,6 ppm. D'autre part, le massif situé entre 1 et 2 ppm dans les dérivés tétrahydropyraniques se sépare en deux multiplets distants de 0,6 - 0,7 ppm environ, en raison du déblindage subi par le méthylène en α de la liaison éthylénique.

L'hydroxyle et les deux protons portés par l'azote du dérivé 46 donnent un massif large entre 8,5 et 10,5 ppm. Pour le composé 47 le proton porté par l'azote apparaît en singulet à 10,3 ppm et le proton hydroxylique donne un triplet à 4,52 ppm ($J = 5,0$ Hz), en accord avec les observations de CHAPMAN et KING (104).

2) Infrarouge

Les spectres infrarouge présentent les bandes correspondant aux vibrations ν (N-H) et ν (O-H) dans la région 3500 - 3000 cm^{-1} . La double liaison C = N absorbe à 1660 cm^{-1} pour l'oxazole 46 et 1680 cm^{-1} pour 47, en accord avec LOOP et coll. (103) et à des fréquences plus élevées que celles observées par NAJER et coll. (91a). La substitution du carbone 2 par un groupement susceptible de se conjuguer avec le cycle oxazole se traduit par une augmentation de 20 à 30 cm^{-1} de la fréquence de la vibration ν (C = N).

La tautomérie amino-oxazole $\rightleftharpoons$ imino-oxazoline est orientée vers la forme amino selon LOOP et coll. (103).

3) Spectrométrie de masse

Les spectres de masse confirment la masse molaire par des pics à $m/e = 142$ pour 46 et $m/e = 218$ pour 47. Ils comportent tous deux un pic notable à $(M - 45)^+$ correspondant à la perte d'un fragment $(C_2H_5O)^+$ du substituant du carbone 4. Dans les deux cas, le pic de base est celui de l'éthylène ($m/e = 28$) ; le pic d'eau ($m/e = 18$) est important.

4) Hydrogénation catalytique de 46

L'amino-2 oxazole 46 présente une réaction très basique en solution aqueuse. L'anilino-2 oxazole 47, étant peu soluble dans l'eau, ne se prête pas à une observation analogue. L'hydrogénation catalytique sous pression ordinaire de l'amino-2 oxazole 46 dans les conditions employées par SZEKERES et FODOR (105) à propos de l'amino-2 benzoyl-5 oxazole, n'a donné aucun résultat. Cependant, par chauffage à $85^\circ C$ sous 140 Kg de pression d'hydrogène, en présence de Pd/C en solution alcoolique acide, l'amino-2 oxazole 46 additionne une molécule d'hydrogène pour donner l'imino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazolidine 48.

En RMN, l'intégration des signaux de ce composé, conduit à un total de 12 protons. Le proton éthylénique de l'oxazole 46 de départ a disparu et un multiplet centré à 2,8 ppm est attribué au proton H_4 . En outre, un massif centré à 3,4 ppm correspond à deux groupes méthylènes adjacents à un atome d'oxygène. Les deux protons liés à un azote apparaissent en singulets à des champs assez différents (6,00 et 6,32 ppm) ce qui fait conclure à la prédominance de la forme imino-2 différenciant les deux protons.

Cette observation est confirmée par le fait que l'oxazolidine 48 présente une réaction neutre en milieu aqueux. Ce composé 48 n'est pas un chlorhydrate car sa solution aqueuse ne contient pas d'ions chlorures.

Le spectre de RMN de cette oxazolidine 48 lève l'indétermination relative à la position en -4 ou -5 du substituant hydroxy-3 propyle. En effet, le proton H_4 apparaît vers 2,8 ppm et les deux protons H_5 et H_5 , vers 3,4 ppm. Ces déplacements permettent de rejeter, selon SILVERSTEIN et BASSLER (106), les enchaînements $CH - O$ (3,6 - 3,7 ppm) et $CH_2 - N$ (2,5 ppm). Le spectre IR présente une bande large d'absorption ν ($C = N$) à 1680 cm^{-1} . CARSON, POSS et ALMOND (97) n'établissent pas de relation entre la fréquence de cette bande et la situation endo- ou exo- cyclique de la double liaison $C = N$.

II - INTERPRETATION des RESULTATS

L'hydrolyse acide des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes 27 et 29 passe vraisemblablement par les hydroxy-2 tétrahydropyrannes correspondants 49 (isolés en faible quantité par traitement à l'acide para-toluène sulfonique) qui se cyclisent en tétrahydropyranno $[3,2-d]\Delta^2$ oxazolines 50 intermédiaires. Ces dernières s'ouvrent par protonation de l'oxygène du cycle pyranique et transposition en oxazoles.

L'instabilité en milieu acide des oxazolines 50 supposées, serait nettement plus grande que celle de l'amino-2 tétrahydropyranno $[2,3-d]\Delta^2$ oxazoline 16 isomère, isolée précédemment (voir paragraphe 3-1-2).

La rupture de la liaison $C_{7a}O_7$ des oxazolines 50 serait préférentielle car elle conduit à la formation d'une liaison éthylénique conjuguée avec la liaison $C = N$ existante. Le caractère aromatique du cycle formé est confirmé par ses propriétés chimiques (107) et explique les difficultés rencontrées lors de l'hydrogénation catalytique en imino-2 oxazolidine 48 .

Une différence très nette est donc observée entre les hydrolyses des alcôxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes et celles de diéthoxy-1,1 uréido-2 éthanes N' -alkylés et N' -arylés qui, dans des conditions semblables, fournissent des imidazolones-2 (56).

En outre MOREL et coll. (81) obtiennent des imidazolidones-2 par hydrolyse de (N' -aryl-uréido)-2 désoxy-2 pyrannoses dans l'acide acétique à 20 %. L'hydrolyse du méthoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranne 27 dans ces conditions fournit le même résultat que dans l'acide chlorhydrique normal, et l'imidazolidone-2 attendue n'a pas été isolée.

3-2-3- Acide sulfurique demi-normal

Par hydrolyse du diéthoxy-1,1 uréido-2 éthane dans l'acide sulfurique dilué et à température modérée, DUSCHINSKY et DOLAN (55) ont obtenu l'éthylène-urée.

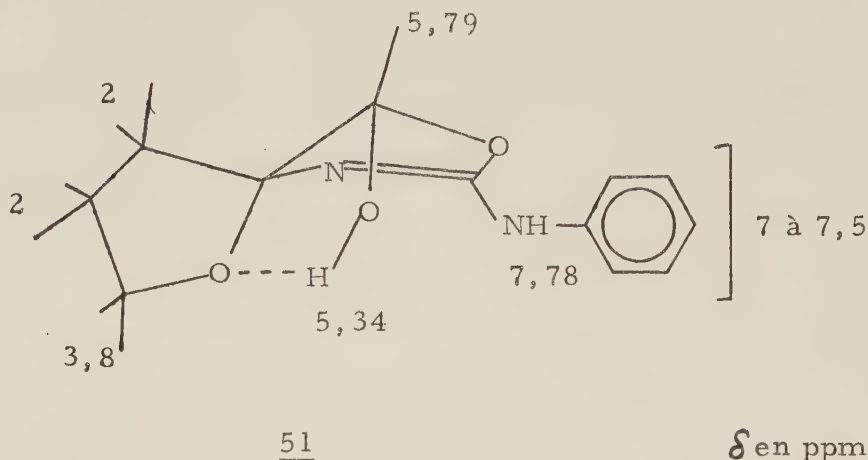
Dans des conditions semblables, l'éthoxy-2 (N' -phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne 30 se comporte de façon tout à fait différente.

En effet, l'hydrolyse dans l'acide sulfurique semi-normal fournit un produit cristallisé 51, séparé en rendement médiocre (28 %), correspondant à une oxydation. L'analyse centésimale ($C_{12}H_{14}O_3N_2$) et le spectre de masse (M^+ à $m/e = 234$) confirment cette oxydation.

Le spectre de RMN indique un total de 14 protons dont 4 sont de caractère méthylénique (multiplet vers 2 ppm). Deux protons voisins d'un hétéroatome d'oxygène apparaissent également en multiplet vers 3,8 ppm. Dans la région des protons déblindés, on remarque avec les cinq protons aromatiques (7 à 7,5 ppm) un proton à 7,78 ppm en singlet correspondant à un hydrogène porté par le groupe anilino ($NH - C_6H_5$). La partie médiane du spectre comporte la résonance de deux protons qui apparaissent sous forme de deux doublets dont les déplacements chimiques sont de 5,34 et 5,79 ppm et leur constante de couplage de 11,1 Hz (système AB). Ce système se transforme en un singlet vers 5,12 ppm correspondant à un seul proton par addition d'acide trifluoroacétique à l'échantillon : le doublet à 5,79 ppm est ainsi attribué à un proton hydroxylique (104) couplé avec un proton anomère déplacé vers 5,34 ppm (108).

La constante de couplage mutuelle de 11,1 Hz peut s'expliquer par une chélation particulière du proton hydroxylique ($\nu(O-H)$ à 3360 cm^{-1} en IR, comparable à la vibration observée pour le carbamate β -hydroxylé 45). Selon des données récentes (109), reliant l'angle dièdre $H-O-C-H$ à la constante de couplage correspondante, l'angle dièdre obtenu serait voisin de 165° .

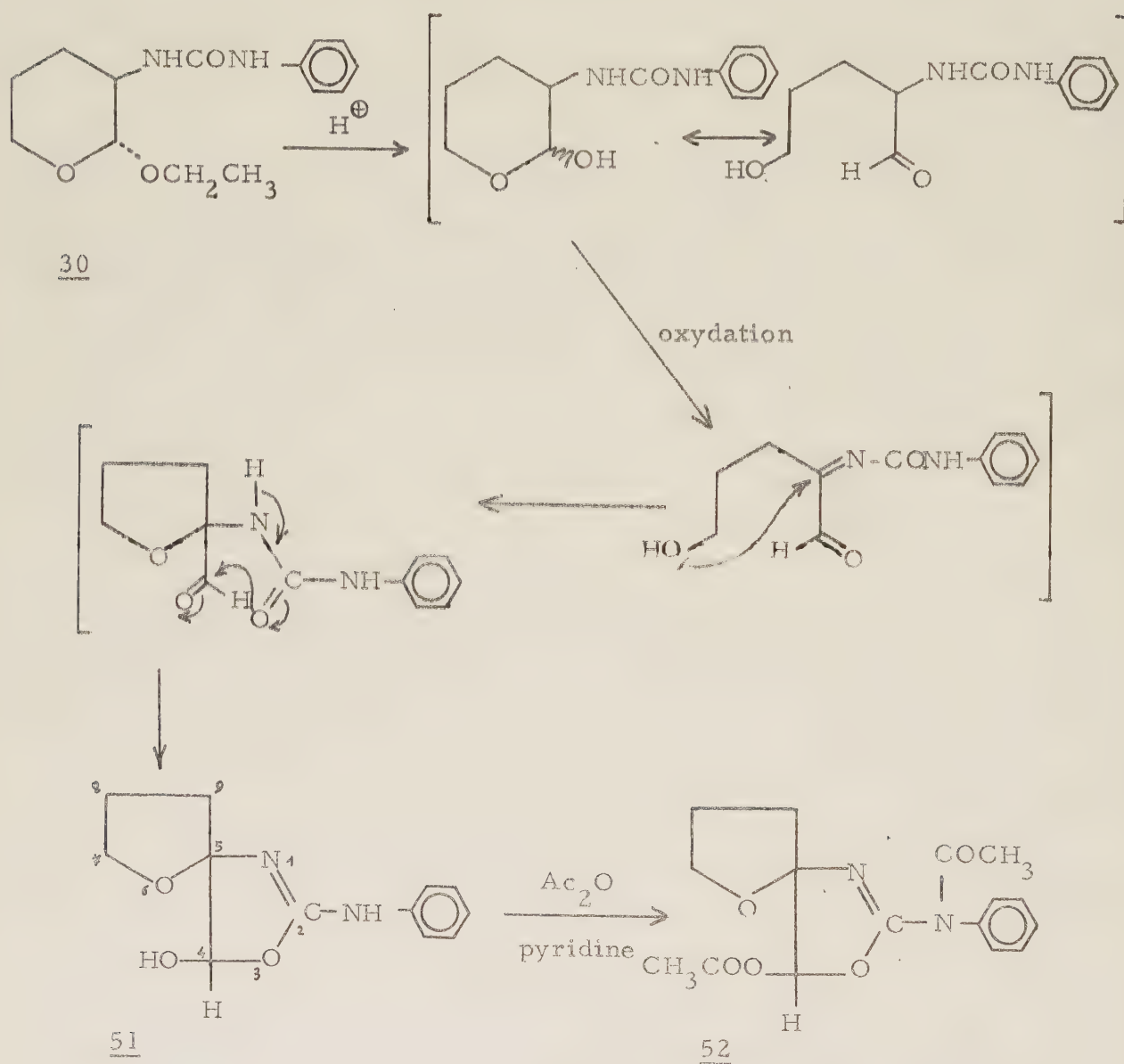
L'ensemble de ces données de RMN s'interprète par la formule suivante :



La présence de deux groupements (OH et NH) susceptibles de s'acétyle est confirmée par acétylation pyridinique. Le spectre de RMN du diacétate 52 obtenu présente deux singulets de groupes méthyles différenciés vers 2,04 ppm ($\text{CH}_3\text{COO}-$) et 2,42 ppm ($\text{CH}_3\text{CON}-$). Le proton anomère subit un léger déblindage dû à l'acétylation de l'hydroxyle : son déplacement chimique (6,33 ppm) est voisin de ceux observés pour des acétyl-furannoses (110).

Si les spectres des dérivés 51 et 52 concordent avec les formules proposées, l'interprétation de leur formation est plus délicate et exige une vérification sur d'autres composés et en particulier des sucres. L'étape d'oxydation peut être rapprochée de celle des oses par les hydrazines (22).

Les différentes étapes de l'obtention du dérivé spirannique 51 pourraient être représentées comme suit :



De telles hypothèses de formation devraient pouvoir être vérifiées en utilisant les dérivés correspondants des sucres.

En conclusion, les hydrolyses des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes dépendent beaucoup des conditions opératoires et notamment de la nature de l'agent acide et du solvant utilisé.

Les imidazolidones-2 qui sont obtenues par hydrolyse acide d'urées β -acétaliques (56) (55) n'ont pas été observées dans le cas des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - TRAITEMENTS des UREIDES β -HALOGENES en MILIEU NEUTRE

Nitrate d'amino-2 tétrahydropyranno [2,3-d] Δ^2 oxazoline 39

Le nitrate d'argent (3,4 g), en solution aqueuse concentrée, est ajouté à la solution de l'iodo-3 uréido-2 tétrahydropyranne 20 (5,4 g dans un mélange de 160 ml d'alcool et 80 ml d'eau) au reflux. Après un quart d'heure d'ébullition, le mélange est refroidi puis filtré (le précipité d'iodure d'argent, lavé à l'alcool et séché correspond à la quantité théorique attendue). Le filtrat est évaporé et le résidu recristallisé dans un mélange de 200 ml d'acétone et 30 ml d'alcool pour donner 2,96 g de produit cristallisé. Rendement : 72 %.

Bâtonnets incolores ; F = 152 - 4° .

Analyse $C_6H_{11}O_5N_3$:	Calc. % :	C 35,12	H 5,40	N 20,48
	Tr. :	35,37	5,40	20,18.

CCM

Eluant : acétone - méthanol (5/1) ; Rf = 0,47. .

RMN

9,75 (s, 1, $\underline{NH}$) ; 9,55 (s, 1, $\underline{NH}$) ; 5,60 (d, 1, $O-\underline{CH}-N$, $J_{H_{3a}-H_{7a}} = 4,7$ Hz) ; 5,1 (m, 1, $\underline{CH_2}-\underline{CH}-O$) ; 3,68 (t, 2, $\underline{CH_2}O$, $J = 6,0$ Hz) ; 2,1 (m, 2, $\underline{CH_2}-CH-O$) ; 1,6 (m, 2, $\underline{CH_2}-\underline{CH_2}-CH_2$) .

IR

ν (N-H) de 3500 à 3000 (F) ; ν (C = N) 1715 (F) ;
 δ (NH₃[⊕]) 1530 (m) ; ν (NO₃[⊖]) 1400 (F) ; ν (C-O-C) 1090 (F).

Chlorhydrate d'amino-2 tétrahydropyranno [2,3-d] Δ²
oxazoline 40

Une solution du nitrate 39 (1 g dans 10 ml d'eau)
 est coulée sur une colonne contenant 60 ml de résine DOWEX 1 (Cl[⊖])
 humide. Après élution à l'eau distillée, on évapore l'éluant et recristallise
 le résidu dans un mélange de 20 ml d'acétone et 3 ml d'alcool. On
 obtient 0,41 g de solide blanc . Rendement : 45 %.

Aiguilles; F = 145-6°.

Analyse C ₆ H ₁₁ O ₂ N ₂ Cl :	Calc. % :	C 40,34	H 6,21	N 15,68
	Tr.	40,42	6,28	15,70.

CCM

Eluant : acétone - méthanol (5/1) ; Rf = 0,44.

RMN

10 (m, 2 , NH₂) ; 5,50 (d, 1 , O-CH-N , J_{H_{7a}-H_{3a}} = 4, 8 Hz) ;
 5,05 (m, 1, CH₂ - CH - O) ; 3,60 (t, 2, CH₂-O , J = 5,8 Hz) ;
 2,1 (m, 2, CH₂ - CH - O) ; 1,6 (m, 2, CH₂ - CH₂ - CH₂).

IR

ν (N-H) de 3400 à 3000 (F) ; ν (C = N) 1700 (F) ; δ (NH₃[⊕]) 1525 (m) ;
 ν (C-O-C) 1060 (F).

Amino-2 tétrahydropyranno [2,3-d]Δ² oxazoline 16

A une solution de 0,40 g du chlorhydrate 40 dans 5 ml de méthanol sec, on ajoute 0,90 g de soude dans 5 ml du même solvant. Le résidu après évaporation, extrait à l'alcool, laisse cristalliser 0,30 g de produit incolore. Rendement : 96 % .

Paillettes ; F = 133-5° (acétone à 2 % d'eau).

Analyse C₆H₁₀O₂N₂ : Calc. % : C 50,69 H 7,09 N 19,71
Tr. : 50,56 . 7,09 19,43.

CCM

Eluant : acétone - méthanol (5/1) ; Rf = 0,40.

RMN

6,3 (m, 2, NH₂) ; 5,07 (d, 1 , 0 -CH- N , J_{H_{7a}-H_{3a}} = 5,7 Hz) ;
4,3 (m, 1 , CH₂ - CH - O) ; 3,5 (m, 2 , CH₂O) ; 1,7 (m, 4 ,
CH₂-CH₂-CHO) .

IR

ν (N-H) 3330 (F) ; ν (C = N) 1675 (épaule à 1700) (F) ; δ (NH₂)
1610 (m) ; ν (C-O -C) 1065 (F).

Masse m/e

142 (M ⁺)	97	84	43	28	18	14
(16)	(23)	(100)	(52)	(70)	(51)	(27).

Acétamido-1 acétoxy-2 tétrahydropyranne cis 44

Le nitrate 39 (2,3 g) est acétylé dans 60 ml d'un mélange pyridine sèche - anhydride acétique (2/1) au bain-marie bouillant un quart d'heure. Après hydrolyse et extraction au chloroforme, le résidu obtenu (1,15 g) est chromatographié sur colonne (80 x 2) de silice (éluant : acétate d'éthyle). Après avoir élué 310 ml, on recueille 500 ml de solution que l'on évapore. Le résidu brun donne par recristallisation dans un mélange de 5 ml d'hexane et 4 ml d'acétate d'éthyle, 42 mg de produit incolore. Rendement : 2 %.

$F = 162 - 3^\circ$.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle ; $R_f = 0,5$.

RMN

9,08 (d, 1, $\underline{\text{NH}}$, $J_{\text{H}_2\text{NH}} = 9,5 \text{ Hz}$) ; 5,16 (q, 1, $\text{O}-\underline{\text{CH}}$ - N, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 2,0 \text{ Hz}$ et $J_{\text{H}_2-\text{NH}} = 9,5 \text{ Hz}$) ; 4,8 (m, 1, $\underline{\text{CH}}-\text{OCOCH}_3$) ; 3,7 (m, 2, $\underline{\text{CH}_2}\text{O}$) ; 2,07 (s, 3, $\underline{\text{CH}_3}\text{CO}$) ; 2,02 (s, 3, $\underline{\text{CH}_3}\text{CO}$) ; 1,7 (m, 4, $\underline{\text{CH}_2} - \underline{\text{CH}_2} - \text{CHO}-$).

IR

ν (N-H) 3240 (m) , 3120 (m) ; ν (C=O) 1745 (F) , 1690 (F) ; δ (N-H) + ν (C-N) 1550 (F) amide II ; ν (C-O) 1230 (F) ; ν (C-O-C) 1055 (F).

Diacétate 43

L'acétylation, conduite comme précédemment, sur 80 mg de la base 16 fournit un résidu qui cristallise. Celui-ci est lavé au méthanol sec et les cristaux séparés pèsent 25 mg.

Rendement : 19 %.

Bâtonnets ; F = 171-3°.

CCM

Eluant : acétone -acétate d'éthyle (1/1) ; Rf = 0,50.

RMN

8,26 (d, 1, CHNH , $J_{\text{H}_2\text{NH}} = 8,7 \text{ Hz}$) ; 5,17 (q, 1, O-CH-N , $J_{\text{H}_2\text{NH}} = 8,7 \text{ Hz}$ et $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 2,1 \text{ Hz}$) ; 4,7 (m, 1, CH-OCOCH_3) ; 3,5 (m, 2, $\text{CH}_2\text{-O}$) ; 2,14 (s, 3, $\text{CH}_3 \text{ COO}$) ; 1,87 (s, 3, $\text{CH}_3 \text{ CO R}_1$) ; 1,7 (m, 4, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$).

IR

ν (N-H) 3320 - 3160 (m) ; ν (C=O) 1755 (F), 1710 (F), 1665 (F) ; ν (C-O) 1210 (F) ; ν (C-O-C) 1080 (F).

Hydroxy-2 (N-méthoxy carbonyl-anilino)-3 tétrahydropyranne trans 42

L'iodo-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyranne trans 21 (5,2 g) est traité par le nitrate d'argent comme son homologue 20 pour donner un mélange. Après être resté plusieurs jours en solution méthanolique, ce mélange est chromatographié sur colonne (75 x 2) de silice (éluant : hexane - acétate d'éthyle (2/1)). Après avoir élué 390 ml, on recueille 100 ml de solution que l'on évapore et qui laissent 0,2 g de résidu fournissant par recristallisation dans l'hexane, 0,15 g de solide blanc. Rendement : 4 %.

Etoiles ; F = 109 - 110°.

Analyse $C_{13}H_{17}O_4N$: Calc. % : C 62,14 H 6,82 N 5,57
Tr. : 62,14 6,75 5,61 .

CCM

Eluant : hexane -acétate d'éthyle (2/1) ; Rf = 0,60.

RMN

Voir partie théorique (paragraphe 3-1-2-B).

IR

ν (O-H) 3380 (F) ; ν (C=O) 1730 (F) ; ν (C=C) 1605 (F), 1500 (m),
1445 (F) ; ν (C-O) 1275 (F) ; ν (C-O-C) 1060 (F) ; χ (C-H) 755 (F);
695 (F).

II - TRAITEMENTS ACIDES des ALCOXY-2 UREIDO-3 TETRAHYDRO-PYRANNES.

Hydroxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne trans 45

L'éthoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne
trans 30 (3,5 g) est chauffé 2 heures à reflux dans 60 ml de toluène
contenant quelques cristaux d'acide para-toluène sulfonique. Après
filtration, la solution abandonnée 48 heures à température ambiante
laisse cristalliser 108 mg de produit blanc. Rendement : 3,5 %.

F = 268 - 273° (toluène -alcool (2/1)).

CCM

Eluant : acétate d'éthyle ; Rf = 0,55 .

RMN

Voir partie théorique (paragraphe 3-2-1).

IR

ν (N-H) et ν (O-H) 3300 (F) ; ν (C=O) amide I 1640 (F) ;
 δ (N-H) + ν (C-N) amide II 1550 (F) ; ν (C=C) 1600 (F) , 1500 (F)
1440 (m) ; ν (C-O-C) 1070 (m) ; γ (C-H) 750 (m) , 695 (m).

Amino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazole 46

Le méthoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranne trans 27
(5g) est hydrolysé 1 heure à 80°C dans 250 ml d'acide chlorhydrique
normal. Après neutralisation, évaporation et extraction du résidu
à l'alcool, le liquide visqueux obtenu à partir de la solution alcoolique
est recristallisé dans l'acétone à 5 % d'eau pour donner 1,55 g de
produit incolore. Rendement : 38 %.
Paillettes ; F = 136 - 7° .

Analyse $C_6H_{10}O_2N_2$: Calc. % : C 50,69 H 7,09 N 19,71
Tr. : 50,68 7,09 19,74.

CCM

Eluant : acétone - méthanol (5/1) ; Rf = 0,55 .

RMN

De 11 à 8 (m, 3H, $\underline{NH}_2$ et $\underline{OH}$) ; 5,95 (t, 1 , $=\underline{CH}$ - O ,
J allylique = 1,0 Hz) ; 3,40 (t, 2H , $\underline{CH}_2$ OH , J = 6,3 Hz) ;
2,3 (m, 2, $\underline{CH}_2$ - C =) ; 1,7 (m, 2, $\underline{CH}_2$ - $\underline{CH}_2$ - $\underline{CH}_2$).

IR

ν (N-H) et ν (O-H) 3230 (F) large ; ν (C=N) 1660 (F)
 δ (NH₂) 1640 (F) ; ν (C-O-C) 1060 (F) .

Masse m/e

142 (M ⁺)	97	85	42	32	28	18
(7)	(21)	(17)	(13)	(19)	(100)	(30).

Anilino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazole 47

Le méthoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne trans 29 (5 g) est hydrolysé 1 heure à 60° C dans 250 ml d'acide chlorhydrique normal. Le résidu obtenu après le traitement précédemment décrit est recristallisé dans l'eau à 20 % d'acétone pour donner 2,64 g de produit incolore. Rendement : 60 % .
 Bâtonnets ; F = 108 - 9° (acétone - acétate d'éthyle (5/3)).

Analyse C₁₂H₁₄O₂N₂ : Calc. % : C 66,03 H 6,47 N 12,84
 Tr. : 65,99 6,44 12,93.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle -acétone (1/1) ; Rf = 0,53.

RMN

10,3 (s, 1, NH - C₆H₅) ; 7,5 (m, 5, aromatiques) ; 6,66 (t, 1, = CH - O , J allylique = 1,0 Hz) ; 4,52 (t, 1, CH₂ - OH , J = 5,0 Hz) ; 3,5 (m, 2, CH₂ - OH) ; 2,4 (m, 2, CH₂ - C =) ; 1,8 (m, 2, CH₂ - CH₂ - CH₂) .

IR

ν (N-H) et ν (O-H) 3370 (m), 3290 (m), 3140 (m) ; ν (C=N) 1680 (F) ;
 ν (C = C) 1600 (m) , 1505 (F) , 1420 (m) ; ν (C-O-C) 1060 (m) ;
 ν (C-H) 770 (m) , 700 (m).

Masse m/e

218 (M ⁺)	173	150	77	59	43	32	28	18
(7)	(8)	(5)	(8)	(11)	(37)	(19)	(100)	(44).

Imino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazolidine 48

L' amino-2 (hydroxy-3 propyl)-4 oxazole 46 (0,26 g)
 en solution dans 30 ml d'alcool en milieu acide (0,15 ml d'acide
 chlorhydrique à 20 %) est hydrogéné 2 h. 30 à 85 ° C sous une pression
 de 140 Kg d'hydrogène en présence de 65 mg de Pd/C à 10 % . Après
 neutralisation, évaporation et extraction à l'alcool , on obtient 0,15 g
 de résidu cristallisé . Rendement : 57 %.

Perles ; F = 84° (acétone).

CCM

Eluant : acétone - méthanol (5/1) ; Rf = 0,48 (inséparable de
 l'oxazole 46).

RMN

δ, 3,2 (s, 1, NH) ; 6,00 (s, 1, NH) ; 4,3 (m, 1, CH₂ - OH) ;
 3,4 (m, 4, CH₂ - O et CH₂ - OH) ; 2,8 (m, 1 , CH - N) ;
 1,4 (m, 4 , CH₂ - CH₂ - CH - N).

IR

ν (N-H) et ν (O-H) de 3500 à 3100 (F) ; ν (C=N) 1680 (F) large ;
 ν (C-O-C) 1060 (m).

Hydroxy-4 anilino-2 dioxo-3,6 aza-1 spiro [4-4] nonène-1 51

L'éthoxy-2 (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyranne
trans 30 (2,1 g) est hydrolysé 2 heures à 100°C dans 100 ml d'acide
sulfurique demi-normal. L'extraction à l'éther fournit un résidu
qui, recristallisé dans l'acétate d'éthyle, donne 0,5 g de produit
blanc. Rendement : 28 %.
F = 191 - 3°.

Analyse $C_{12}H_{14}O_3N_2$: Calc. % : C 61,52 H 6,02 N 11,96 0 20,49
Tr. : 61,87 6,24 11,86 20,51.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle ; Rf = 0,62.

RMN

Voir partie théorique (paragraphe 3-2-3).

IR

ν (N-H) et ν (OH) 3360 (F), 3200 (F), 3090 (m) ; ν (C = N) 1705 (F) ;
 ν (C = C) 1600 (F) , 1500 (F) , 1460 (F) ; ν (C-O-C) 1045 (m) ;
 ν (C-H) 760 (F) , 700 (m).

Masse m/e

234 (M ⁺)	206	122	119	93	86	85	77	43	28	18
(27)	(31)	(69)	(33)	(28)	(100)	(41)	(20)	(25)	(16)	(8).

Diacétate 52

L'oxazoline spirannique 51 (0,3 g) est acétylée par chauffage 8 heures à reflux dans 7,5 ml d'un mélange pyridine sèche - anhydride acétique (3/1). Après hydrolyse et extraction à l'éther, on obtient, à partir d'une solution dans l'acétate d'éthyle, 62 mg de produit mal cristallisé, partiellement en surfusion.

Rendement : 15 %.

CCM

Eluant : acétate d'éthyle - hexane (1/1) ; R_f = 0,80 .

RMN

Voir partie théorique (paragraphe 3-2-3).

IR (Film)

Pas d'absorption dans la région 3500 - 3000

ν (C = O) et ν (C = N) 1730 (F) large ; ν (C = C) 1600 (m),
1500 (m), 1440 (m) ; ν (C-O-C) de 1070 à 1010 (m) large ;
 ν (C-H) 755 (m), 690 (m).

CONCLUSION GENERALE

I) L'étude de l'action des urées sur le chloro-3 hydroxy-2 tétrahydropyranne a montré que celui-ci réagissait comme un aldopyrannose. Les chloro-3 uréido-2 tétrahydropyrannes , N'-substitués ou non, présentent une structure comparable à celle des uréides des sucres.

Les homologues bromés ont été préparés par action des urées sur le dibromo-2,3 tétrahydropyranne et les homologues iodés par action de l'isocyanate d'iode sur le dihydropyranne et addition d'amines ou d'ammoniac sur l'isocyanate formé.

Les composés séparés, de structure trans , s'anomérisent en isomères cis , isolés par chromatographie sur colonne.

De nettes différences sont apparues dans les données spectrales (IR et RMN) des isomères cis et trans . Ces derniers se trouvent uniquement dans la conformation à substituants diéquatoriaux , alors que les isomères cis des uréides N'-phénylés montrent une grande dépendance de l'équilibre conformationnel vis à vis de la nature de l'halogène.

II) La déshydrohalogénéation des urées β -halogénées résulte d'une substitution nucléophile intramoléculaire réalisée, selon les conditions expérimentales, par les différents types d'hétéroatomes de la chaîne uréido.

En milieu hydroalcoolique, l'atome d'azote juxta-cyclique participe à l'élimination de l'halogène par formation intermédiaire d'une épimine N-substituée qui subit une ouverture en alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyranne trans. La position du groupe uréido en -3 et la stéréochimie trans du composé obtenu se justifient par cet intermédiaire. Les conformations des produits cis d'anomérisation permettent une approche de l'énergie conformationnelle des groupes uréido dans de tels systèmes.

Le pouvoir nucléophile de l'hétéroatome d'oxygène du groupe uréido est mis en jeu lors du traitement en milieu neutre des urées β -halogénées tétrahydropyranniques. La formation d'amino-2 oxazolines s'explique par une telle hétérocyclisation. Lorsque le groupe uréido est en position β de l'oxygène du cycle tétrahydropyrannique, comme dans les alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes trans précédemment préparés, l'hydrolyse acide conduit à des dérivés de l'amino-2 oxazole provenant d'oxazolines fusionnées intermédiaires.

Enfin, divers produits dérivés d'imidazolidones-2 fusionnées sont obtenus lors des hydrolyses alcalines d'halogéno-3 (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydropyrannes : l'hétérocyclisation par l'atome d'azote le plus éloigné du cycle tétrahydropyrannique est donc également observée.

III) Les divers composés bicycliques obtenus ou supposés intermédiaires, lors de ces cyclisations (oxazoline, imidazolidones) présentent des stabilités variables vis à vis des acides et des bases. Les traitements alcalins produisent des dégradations poussées de ces hétérocycles. L'hydrolyse acide des bicycles permet d'ouvrir facilement le cycle tétrahydropyrannique et d'obtenir les chaînes du type hydroxy-3 propyle en position - 4 des oxazoles ou des imidazolones-2 correspondants. Seule l'amino-2 tétrahydropyranno [2,3-d] Δ^2 oxazoline 16 présente un cycle tétrahydropyrannique plus résistant aux agents acides puisque l'acétylation de ce composé provoque l'ouverture de l'hétérocycle pentagonal pour donner des composés tétrahydropyranniques disubstitués en -2,3 cis . Les faibles rendements obtenus ne permettent pas cependant de préciser une séquence comparative de stabilité pour de tels types d'hétérocycles.

L'ensemble des résultats obtenus doit trouver une extension et une confirmation dans la série des uréides des sucres. Certains processus d'oxydation observés avec des alcoxy-2 uréido-3 tétrahydropyrannes doivent être en particulier précisés . La variété des modes d'hétérocyclisation rencontrés lors de telles hydrolyses ne permet malheureusement pas d'envisager des réactions univoques et la complexité des mélanges obtenus rend délicates les applications de ces hydrolyses.

Les synthèses des uréides β -halogénés tétrahydropyranniques et de certains composés de cyclisation ont néanmoins fait l'objet de deux brevets récemment déposés.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R. AGUILERA et G. DESCOTES
Bull. Soc. chim., 1966, 33
a) p. 3318
b) p. 3323.
- (2) A. GERECS et J. EGYED
Acta chim. Acad. Sci. hungar., 1959, 19, 195.
- (3) A. GERECS et L. SOMOGYI
Acta chim. Acad. Sci. hungar., 1960, 24, 73.
- (4) I. GOODMAN
Advances in Carbohydrate Chemistry, Academic Press Inc.,
New York, 1958, 13, 215.
- (5) S. GABRIEL et R. STELZNER
Ber., 1895, 28, 2929.
- (6) R. PAUL
Bull. Soc. chim., 1934
a) p. 971.
b) p. 1397.
- (7) S. M. AMIR, M. Z. ATASSI, S. A. BARKER, J. S. BRIMACOMBE,
et M. C. KEITH
Nature, 1961, 192, 1069.
- (8) D. E. HORNING et J. M. MUCHOWSKY
Canad. J. Chem., 1968, 46, 2617.
- (9) M. N. SCHOORL
Rec. Trav. chim., 1903, 22, 1.
- (10) A. S. JONES et G. W. ROSS
Tetrahedron, 1962, 18, 189.

- (11) M.H. BENN et A.S. JONES
J.chem.Soc., 1960, p.3837.
- (12) B. CAPON
Chem.Rev., 1969, 69, 448.
- (13) H. SIMON et A. KRAUS
Topics in Current Chemistry, Carbohydrate Chemistry
1970, 14 (4), 430.
- (14) N.G. SHKANTOVA, M.S. DUDKIN et S.I. GRINSHPUN
Zh.priklad.Khim., 1967, 40, 164.
- (15) T. NAITO et T. KAWAKAMI
Chem.pharm.Bull. (Tokyo), 1962, 10, 627.
- (16) N. MILLER et P. CERUTTI
Proc.Nat.Acad.Sci.U.S., 1968, 59 (1), 34.
- (17) E.A. BADAWI, A.S. JONES et M. STACEY
Tetrahedron, Suppl. n° 7, 1966, p. 281.
- (18) J.C. SOULA et G. DESCOTES
Bull.Soc.chim., 1964, 31, 2636.
- (19) H. ERLÉNMEYER et J.P. JUNG
Helv.chim.Acta., 1949, 32, 35.
- (20) C. SIMON
J. R. Geigy, Brevet américain, 1958, 2 850 532
Brevet suisse, 1958, 333 175.
- (21) F. EBEL, H. PASEDACH et M. SEEFELDER
B.A.S.F., Brevet allemand, 1955, 936 686.
- (22) L. MESTER
Dérivés hydraziniques des glucides, Hermann, Paris, 1967.
- (23) K. OTSUKI, K. HAGIKARA, S. TAKEMURA et Y. UENO
Chem.pharm.Bull. (Tokyo), 1970, 18, 281.
- (24) J. PITHA, J. JONAS, J. KOVAR et K. BLAHA
Coll. czech.chem.Comm., 1961, 26, 834.

- (25) E. FISCHER
Ber., 1914, 47, 1377.
- (26) E. HUSEMAN et A. P. O. SCHMIDT
Makromol. Chem., 1963, 65, 114.
- (27) H. DORN et M. SCHUETT
Zeitschrift für Chemie, Leipzig, 1967, 7 (5), 182.
- (28) E. F. GODEFROI, J. S. MEEK et J. R. CLOPTON
J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5788.
- (29) L. BIRCKENBACH et M. LINHARD
Ber., 1931, 64, 961.
- (30) R. R. WITTEKIND, J. D. ROSENAU et G. I. POOS
J. org. Chem., 1961, 26, 444.
- (31) M. E. DYEN et D. SWERN
J. amer. Oil. chem. Soc., 1968, 45 (5), 325.
- (32) C. GEBELEIN, S. ROSEN et D. SWERN
J. org. Chem., 1969, 34, 1677.
- (33) A. HASSNER, R. P. HOBLITT, C. HEATHCOCK, J. E. KROPP
et M. LORBER
J. amer. chem. Soc., 1970, 92, 1326.
- (34) R. J. FERRIER
Advances in Carbohydrate Chemistry, Academic Press,
New York, 1965, 20, 74.
- (35) A. HASSNER, M. LORBER et C. HEATHCOCK
J. org. Chem., 1967, 32, 540.
- (36) R. BARKER, G. BOUDREAUX et S. VAIL
Appl. Spectr., 1966, 20 (6), 414.
- (37) S. TAKEMURA, K. OTSUKI, K. OKAMOTO et Y. UENO
Chem. pharm. Bull. (Tokyo), 1968, 16
a) p. 1881
b) p. 2267.

- (38) M. KARPLUS
J.chem.Phys., 1959, 30 , 11.
- (39) M.W. HORNER, L. HOUGH et A.C. RICHARDSON
J.chem.Soc., Série C , 1970, p. 1336.
- (40) E.L. ELIEL, N.L. ALLINGER, S.J. ANGYAL et G.A. MORRISON
Conformational Analysis Wiley and Sons, New York,
1965 a) p. 152
b) p. 433.
- (41) T. FOGLIA et D. SWERN
J.org.Chem., 1969, 34 , 1680.
- (42) F.R. JENSEN , C.H. BUSHWELLER et B.H. BECK
J.amer.chem.Soc., 1969, 91 , 344.
- (43) E.L. ELIEL
Bull. Soc. chim., 1970, p.517.
- (44) I.SZEFIROV et NM. SCHETCHMAN
J.org.Chem. U.R.S.S. , 1970, 6 , 863.
- (45) L.J. BELLAMY
The Infra-red Spectra of Complex Molecules,
Methuen, Londres, 1954.
- (46) A.S. JONES et G.W. ROSS
Tetrahedron, 1962, 18 , 189.
- (47) W.E. JENSEN, A.S. JONES et G.W. ROSS
J.chem.Soc., 1965, p. 2463.
- (48) S.A. BARKER, E.J. BOURNE et D.H. WHIFFEN
Methods of Biochemical Analysis, Interscience,
New York, 1956, 3 , 213.
- (49) H.E. HALLAM et T.C. RAY
J.chem.Soc., 1964, p. 2337.
- (50) K. MIYAI, H. ZIMMERMAN et P. GROSS
J.org.Chem., 1969, 34 , 1638.

- (51) B.M. BLOOM, J.F. GARDOCKI, D.E. HUTCHENSON et
G.D. LANBACH
J.amer.chem.Soc., 1957 , 79 , 5072.
- (52) B.R. BAKER et T. NEILSON
J.org.Chem., 1964, 29
a) p. 1051.
b) p. 1057.
- (53) B.R. BAKER et T.L. HULLAR
J.org.Chem., 1965 , 30 , 4053.
- (54) CHU PHAN NGOC SON et NGUYEN HUU TINH
Vietnamica Chimica Acta., 1966 , p.119.
- (55) R. DUSCHINSKY et L.A. DOLAN
J.amer.chem.Soc., 1946 , 68 , 2350.
- (56) R.W. LUCKENBAUGH
Du Pont de Nemours, Brevet américain, 1965, 3216 816.
- (57) A.F. Mac KAY et R.O. BRAUN
J.org.Chem., 1951, 16 , 1829.
- (58) F.L. SCOTT, R.E. GLICK et S. WINSTEIN
Experientia, 1957, 13 , 183.
- (59) H.W. HEINE, W.G. KENYON et E.M. JOHNSON
J.amer.chem.Soc., 1961, 83 , 2570.
- (60) P.F. LLOYD et G.P. ROBERTS
J.chem.Soc., 1963, p.2962.
- (61) I. BROWN et O.E. EDWARDS
Canad.J.Chem., 1965, 43 , 1266.
- (62) P. SCHEINER
J.org.Chem., 1967, 32 , 2022.
- (63) L. GOODMAN
Advances in Carbohydrate Chemistry, Academic Press,
New York, 1967, 22 , 109.

- (64) H.S. GUTOWSKY et C.H. HOLM
J. chem. Phys., 1956, 25 , 1228.
- (65) M. NAKAJIMA, H. SHIBATA, K. KITAHURU, S. TAKAKASI
et A. HASEGAWA
Tetrahedron Letters, 1968, p.2271.
- (66) W.L. SALO et H.G. FLETCHER
J. org. Chem., 1969, 34 , 3027.
- (67) G. FODOR , F. LETOURNEAU et N. MANDAVA
Canad. J. Chem., 1970, 48 , 1465.
- (68) R.U. LEMIEUX et B. FRASER-REID
Canad. J. Chem., 1965, 43 , 1460.
- (69) B. COXON
Tetrahedron, 1965, 21 , 3481.
- (70) A. ROSENTHAL et P. CATSOULACOS
Canad. J. Chem., 1969, 47 , 2747.
- (71) R.R. HERR, H.K. JAHNKE et A.D. ARGOUEDELIS
J. amer. chem. Soc., 1967, 89 , 4808.
- (72) F. MICHEEL et W. LENGSELD
Ber., 1956, 89 , 1246.
- (73) A. ALBERT et E.P. SERJEANT
Ionization Constants of Acids and Bases , Methuen , 1962.
- (74) E. GONZALEZ et R. JACQUIER
Bull. Soc. chim., 1968, 35 , 5006.
- (75) J.G. ROBERTS
J. chem. Soc., 1964 , p.176.
- (76) H. KUZUHARA, H. OHRUI et S. EMOTO
Tetrahedron Letters, 1970, p.1185.
- (77) G.R. PETTIT, D.S. BLONDA et R.A. UPHAM
Canad. J. Chem., 1965, 43 , 1798.

- (78) E.J. HESSLER et H.K. JAHNKE
J.org.Chem., 1970, 35 , 245.
- (79) R. GOMPPER et H. HERLINGER
Ber., 1956, 89 , 2825.
- (80) P. SOHAR, J. NYITRAI, K. ZAUER et K. LEMPERT
Hungaricae Acta Chimica, 1968, 58 , 31.
- (81) H. FRITZ, C.J. MOREL et O. WACKER
Helv.chim.Acta, 1968, 51 , 569.
- (82) W.E. DICK, D. WEISLEDER et J.E. HODGE
J.org.Chem., 1969, 34 , 2654.
- (83) A. JULLIEN
Thèse C.N.A.M., LYON, 1970.
- (84) R.U. LEMIEUX et A.R. MORGAN
Canad.J.Chem., 1965, 43 , 2199.
- (85) W. MEYER ZU RECKENDORF et N. WASSILIADOU-MICHELI
Ber., 1970, 103 , 1792.
- (86) J.C. JOCHIMS, A. SEELINGER et G. TAIGEL
Ber., 1967, 100 , 845.
- (87) M.A. BALDWIN, A.M. KIRKIEN-KONASIEWICZ, A.G. LOUDON,
A. MACCOL et D. SMITH
J.chem.Soc., Série B , 1968, p.34.
- (88) J.P. PICARD et A.F. Mac KAY
Canad.J.Chem., 1953, 31 , 896.
- (89) C.E. JOHNSON et R.E. BOVEY
J.chem.Phys., 1958, 29 , 1012.
- (90) R.F. ZURCHER
Progress in NMR Spectroscopy, Pergamon Press,
1967, 2 , 205.
- (91) H. NAJER, R. GIUDICELLI et J. MENIN
Bull.Soc.chim.
a) 1960, 27 , 2052.
b) 1967, 34 , 2040.

- (92) E. CHERBULIEZ, B. WILLHALM, S. JACCARD et
J. RABINOWITZ
Helv. chim. Acta , 1967, 50 , 2563.
- (93) J. MOREL
Helv. chim. Acta , 1961, 44 , 403.
- (94) H. NAJER et R. GIUDICELLI
Bull. Soc. chim. , 1960, 27 , 1650.
- (95) B.M. BLOOM
Chas. Pfizer and Co, Brevets américains, 1959, 2 870 159,
2 870 160 et 2 870 161.
- (96) L. GOODMAN
Advances in Carbohydrate Chemistry, Academic Press Inc.
New York, 1967, 22
a) p. 127
b) p. 139.
- (97) J.R. CARSON, G.I. POOS et H.R. ALMOND
J.org.Chem. , 1965, 30 , 2225.
- (98) A.J. BOULTON et A.R. KATRITZKY
Tetrahedron, 1961, 12 , 51.
- (99) L.D. HOUGH
Vème Symposium International sur la Chimie des Glucides,
Paris, 1970.
- (100) E.D. BECKER, H.T. MILES et R.B. BRADLEY
J.amer.chem.Soc. , 1965, 87, 5575.
- (101) F.L. SCOTT et C.V. MURPHY
Tetrahedron Letters, 1970, p. 1731.
- (102) P.F. LLOYD et B.EVANS
J.chem.Soc. , Série C, 1968 , p. 2753.
- (103) W. LOOP , H.J. MAY et H. BAGANZ
Ber. , 1969 , 102 , 230.
- (104) O.L. CHAPMAN et R.W. KING
J.amer.chem.Soc. , 1964, 86 , 1256.

- (105) L. SZEKERES et G. FODOR
Izvest. Akad. Nauk SSSR, Otdel. Khim. Nauk, 1953, p. 996.
- (106) R.M. SILVERSTEIN et G.C. BASSLER
Spectrometric Identification of Organic Compounds,
J. Wiley and Sons, New York, 1964.
- (107) R. GOMPPER et O. CHRISTMANN
Ber., 1959 , 92 , 1944.
- (108) A.S. PERLIN
Canad. J. Chem., 1964, 42 , 1365.
- (109) J. L. PIERRE
Bull. Soc. chim., 1970, p. 3116.
- (110) J.D. STEVENS et H.G. FLETCHER
J. org. Chem., 1968, 33 , 1799.

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
INTRODUCTION.....	1
 CHAPITRE PREMIER	
1 - SYNTHESE ET STRUCTURE DES HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES.....	5
1-1- SYNTHESE des TETRAHYDROPYRANNYL- UREES.....	5
1-1-1- Synthèse des chloro-3 uréido-2, (N'-méthyl-uréido)-2 et (N'-phényl- uréido)-2 tétrahydropyranes.....	8
1-1-2- Synthèse des bromo-3 uréido-2 et (N'-phényl-uréido)-2 tétrahydro- pyranes.....	13
1-1-3- Synthèse des iodo-3 uréido-2, (N'-phényl-uréido)-2 et (N',N'-diméthyl- uréido)-2 tétrahydropyranes.....	16
1-2- STRUCTURE des TETRAHYDROPYRANNYL- UREES.....	20
1-2-1- Résonance magnétique nucléaire....	20
1-2-2- Infrarouge.....	34

PARTIE EXPERIMENTALE

I - ACTION des UREES sur le CHLORO-3 HYDROXY-2 TETRAHYDROPYRANNE.....	41
II - ACTION des UREES sur le DIBROMO-2, 3 TETRA- HYDROPYRANNE.....	47
III - DERIVES de l'iodo-3 ISOCYANATO-2 TETRAHY- DROPYRANNE.....	51

DEUXIEME CHAPITRE

CYCLISATION D'HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDRO- PYRANNES EN MILIEU ALCALIN.....	59
2 - TRAITEMENTS ALCALINS DES HALOGENO-3 UREIDO-2 ET (N'-PHENYL-UREIDO)-2 TETRAHYDRO- PYRANNES.....	59
2-1- DESHYDROHALOGENATION par la POTASSE HYDROALCOOLIQUE ou les ALCOOLATES ALCALINS.....	61
2-1-1- Structure des alcoxy-2 uréido-3 et (N'-phényl-uréido)-3 tétrahydropyrannes..	62
2-1-2- Interprétation des résultats.....	69

2-2- DESHYDROHALOGENATION par la POTASSE AQUEUSE.....	74
2-2-1- Potasse aqueuse 0,5 N.....	74
2-2-2- Potasse aqueuse 2N.....	85
2-2-3- Conclusion.....	88

PARTIE EXPERIMENTALE

I - PREPARATION des ALCOXY-2 UREIDO-3 et (N'-PHENYL-UREIDO)-3 TETRAHYDROPYRANNES..	89
II - ACTION de la POTASSE AQUEUSE sur le CHLORO-3 (N'-PHENYL-UREIDO)-2 TETRAHYDROPYRANNE...	93

TROISIEME CHAPITRE

3 - TRAITEMENT DES HALOGENO-3 UREIDO-2 TETRAHYDROPYRANNES EN MILIEU NEUTRE ET HYDROLYSE ACIDE DES ALCOXY-2 UREIDO-3 TETRAHYDROPYRANNES.....	101
3-1- TRAITEMENTS des UREIDES β -HALOGENES en MILIEU NEUTRE.....	102
3-1-1- Ebullition dans l'eau.....	103
3-1-2- Emploi de sels d'argent.....	104

3-2- TRAITEMENTS ACIDES des ALCOXY-2 UREIDO-3 TETRAHYDROPYRANNES.....	118
--	-----

3-2-1- Acide para-toluène sulfonique dans le toluène.....	119
--	-----

3-2-2- Acide chlorhydrique normal.....	120
--	-----

3-2-3- Acide sulfurique demi-normal.....	125
--	-----

PARTIE EXPERIMENTALE

I - TRAITEMENTS des UREIDES: β -HALOGENES en MILIEU NEUTRE.....	131
--	-----

II - TRAITEMENTS ACIDES des ALCOXY-2 UREIDO-3 TETRAHYDROPYRANNES.....	136
--	-----

CONCLUSION GENERALE.....	143
--------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	147
--------------------	-----

TABLE DES MATIERES.....	157
-------------------------	-----

VU :

Les membres du Jury,

MM. G. DESCOTES

J. HUET

J. GORE

Vu et approuvé ,

Le Directeur de l'U.E.R. de
CHIMIE - BIOCHIMIE,

D. GAUTHERON

Vu et accordé le permis d'imprimer :

Lyon, le 3 Février 1971

Le Président de l'Université Claude Bernard

J. BOIDIN.

Les données de base

1. L'ÉTAT
2. LA NATION
3. LE PEUPLE

La situation

Le rôle de l'État

Le rôle de la Nation

Le rôle du Peuple

La situation de la Nation

La situation de la Nation

La situation de la Nation

La situation

